
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE
LA CIENCIA



TESIS DOCTORAL

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE VÍAS BILIARES EXTRAHEPÁTICAS
EN LOS HOSPITALES PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID.
ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA

SALVADOR DE LA TORRE CARAZO

MADRID 2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE
LA CIENCIA



TESIS DOCTORAL

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE VÍAS BILIARES EXTRAHEPÁTICAS
EN LOS HOSPITALES PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID.
ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA

AUTOR: SALVADOR DE LA TORRE CARAZO

DIRECTORES:

DR. D. VICENTE DOMÍNGUEZ ROJAS

DRA. DÑA. MARGARITA ROMERO MARTÍN

SUBSTITUIR ESTA HOJA POR LA
AUTORIZACIÓN DE LA BASE DE DATOS DE
LA CAM

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer al Profesor Dr. D. Vicente Domínguez Rojas , Catedrático de Medicina Preventiva, sus enseñanzas, su estímulo, su inestimable , incansable y desinteresada ayuda sin la que hubiera sido imposible éste trabajo, si esto fuera poco ,tendría que estar eternamente agradecido por su amistad. Si la dimensión de un hombre de ciencia se puede medir por el entusiasmo que es capaz de contagiar por la investigación y la profundización en el conocimiento, la calidad humana y profesional del Profesor Dr. D. Vicente Domínguez Rojas procura una huella indeleble en su discípulos, entre los que tengo la suerte de encontrarme.

En segundo lugar quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la Profesora Dr. Dña. María Vicenta García Rosado por todo su apoyo y consejos, haciendo fácil todas mis labores y siendo capaz con su inmensa paciencia y dedicación de abrir la senda segura por la que poder llevar a buen puerto éste trabajo, aclarándome todas las dudas en el tratamiento epidemiológico de los resultados.

Al Dr. D. Andrés González Navarro debo de testimoniar mi más sincero agradecimiento por facilitarme el acceso a los datos y su manejo añadiendo su permanente disposición para aclarar cualquier duda en relación con el Registro de Tumores de la Comunidad de Madrid, así como con cualquier otro tema relacionado con mi trabajo.

Al Profesor Doctor D. José Ramón Méndez Montesinos quiero agradecerle su desinteresada disposición para llevar a buen fin éste proyecto, ofreciéndome toda su enorme experiencia y conocimiento en los temas epidemiológicos y científicos, pues su valía personal y psicológica queda fuera de toda duda.

Al Dr. D. Carlos Gutiérrez Ortega es mi deber el agradecerle toda su ayuda en el manejo de los conceptos estadísticos aplicados a mi trabajo y su imprescindible tutela informática acompañada de la ingente actitud pedagógica de que tiñe su sincera amistad.

Quiero testimoniar mi agradecimiento a los componentes del Departamento de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, por su accesibilidad docente y científica, centro donde tuve la fortuna de formarme en pregrado, y en especial a la Profesora Dra. Dña. Margarita Romero Martín, por su especial contribución para el logro del objetivo perseguido en éste trabajo.

A Maite, entrañable secretaria de la Cátedra de Medicina Preventiva, por su permanente y entusiasta disposición para ayudarme a resolver todos los numerosos escollos administrativos que un trabajo como éste conlleva, debo darle todo mi agradecimiento.

ÍNDICE

ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	19
INTRODUCCION	29
A.- SITUACION DEL PROBLEMA	31
A.1 MORTALIDAD POR CANCER EN ESPAÑA	36
A.2 EDAD Y SEXO DEL CÁNCER EN ESPAÑA.....	36
A.3 MORBILIDAD HOSPITALARIA POR TUMORES EN ESPAÑA	37
A.4 LOCALIZACION ANATOMICA DEL CANCER EN ESPAÑA.....	37
A.5 DISTRIBUCIÓN GEOGRAFICA DEL CANCER EN ESPAÑA.....	38
A.6 TENDENCIAS TEMPORALES DE LA MORTALIDAD POR CANCER EN ESPAÑA.....	39
A.7 ESTIMACIONES DE LA MORTALIDAD POR CANCER EN PAISES DE LA U.E.27, Y EUROPA.....	40
B. VIAS BILIARES	40
B.1 EMBRIOLOGÍA	40
B.2 ANATOMIA DE LA VESICULA Y LAS VIAS BILIARES.....	45
B.3 HISTOLOGÍA DE LA REGIÓN AMPULAR	49
B.4 VASCULARIZACIÓN DEL ARBOL BILIAR.....	50
B.5 VESICULA BILIAR.....	50
B.6 TUMORES DE LA VESICULA BILIAR Y VIAS BILIARES	52
B.6.1 TUMORES MALIGNOS	53
B.6.1.A EPIDEMIOLOGÍA.....	53
B.6.1.B CLINICA.....	53
B.6.1.C CARCINOMA DE LA VESICULA BILIAR. ANATOMIA PATOLOGICA.	54
C. TUMORES MALIGNOS DE LAS VÍAS BILIARES.....	55
C.1 CODIFICACIÓN.....	55
C.2 Clasificación anatómica	57
C.3 HISTOLOGIA.....	58
C.4 CLASIFICACIÓN CELULAR	61
C.5 COLANGIOCARCINOMA INTRAHEPÁTICO.....	62
C.5.1 MACROSCOPIA	62
C.5.2 MICROSCOPIA	63
C.6 COLANGIOCARCINOMA EXTRAHEPÁTICO	63
C.6.1 MACROSCOPIA	63
C.6.2 MICROSCOPIA.....	63
DIAGNOSTICO	64
CLINICA DE LAS LESIONES NEOPLASICAS DE LAS VIAS BILIARES	64
MARCADORES TUMORALES:.....	65
Técnicas Analíticas	66

Técnicas de Imagen:	66
TÉCNICAS CITOLÓGICAS	70
Técnica Endoscópica	71
TRATAMIENTO	71
<i>CANCER DE LAS VIAS BILIARES EXTRAHEPATICAS LOCALIZADO</i>	72
1.- TRATAMIENTO QUIRURGICO	72
2. TRATAMIENTO RADIOTERAPICO.	75
3.-QUIMIOTERAPIA.	76
4.- TRANSPLANTE HEPATICO ORTOTOPICO.....	76
<i>CANCER DE VIAS BILIARES EXTRAHEPATICAS NO RESECABLE</i>	76
D. CANCER DE LAS VIAS BILIARES EXTRAHEPÁTICAS.....	79
D. 1.- EN EL MUNDO	79
D.1.1.- ASIA.....	80
D.1.2.- ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	80
D.2 <i>CANCER DE VIAS BILIARES EN ESPAÑA</i>	82
E . ETIOLOGÍA.....	83
E. 1.- ALTERACIONES CROMOSÓMICAS Y GENÉTICAS.....	83
E. 2.- CAMBIOS EPIGENETICOS.....	92
E. 3.- OTRAS CAUSAS DE ONCOGENESIS	95
E.3.1. DAÑO EN EL ADN.....	95
E. 3.2 ALTERACIONES EN LA REPARACION DEL ADN	96
E. 3.3. EL CICLO CELULAR SU REGULACION. REGULACION DE LA DIVISION CELULAR.	97
E. 3.4. MUERTE CELULAR. APOPTOSIS. REGULACION.....	97
E. 4.- FACTORES DE RIESGO.....	99
E. 4.1. HEPATOPATIA CRONICA Y CIRROSIS	100
E. 4.2. LITIASIS BILIAR	101
E. 4.3. CONSUMO DE A.A.S. (ACIDO ACETIL SALICILICO= ASPIRINA)	102
E. 4.4. CONSUMO DE TE	102
E.4.5. OTROS FACTORES DE RIESGO PARA CANCER DE VIAS BILIARES	102
E.4.5. 1.-INFLAMACION CRONICA DEL EPITELIO DE LAS VIAS BILIARES	104
E.4.5.2.-OBSTRUCCION BILIAR PARCIAL	104
E. 4.6. COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA	104
E. 4.7. TUMORES BENIGNOS, ADENOMAS Y DISPLASIA	104
E. 4.8. LITIASIS INTRAHEPATICA O HEPATOLITIASIS.....	105
E.4.9. QUISTES DE COLEDOCO, QUISTES BILIARES, DILATACIONES QUISTICAS DE LA VIA BILIAR	105
E.4.10. DRENAJES BILIO-ENTERICOS	107
E. 4.11. MALDISPOSICIÓN DE LA UNION PANCREATICO- BILIAR	107
E.4.12. AGENTES QUIMICOS	108
E.4.13. INFESTACION Y PARASITOSIS.....	108
E.4.13.1. CLONORCHIS SINENSIS	108
E.4.13.2. OPISTORCHIS VIVERINI	109

E.4.14. OTROS FACTORES	110
F. QUIMIOPREVENCIÓN Y CÁNCER	111
JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	114
OBJETIVOS	115
SUJETOS Y MÉTODOS	120
B.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	123
VARIABLES UTILIZADAS	123
DE LAS VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC	123
9 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO	140
9.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	140
9.2 ESTADÍSTICA ANALÍTICA	140
9.3 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	140
9.3.1 SUPERVIVENCIA A TIEMPO COMPLETO O SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA	141
9.4 ANÁLISIS DE COX	141
9.5 REGRESIÓN LOGÍSTICA	143
RESULTADOS.....	144
A. DESCRIPTIVA	146
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	146
PRESENTACIÓN DE LOS PACIENTES POR QUINQUENIOS	146
EDAD	147
SEXO	149
HISTOLOGÍA DEL TUMOR	149
GRADO DE DIFERENCIACIÓN	151
LOCALIZACIÓN TUMORAL	152
EXTENSIÓN TUMORAL	153
TNM	154
TRATAMIENTO	155
DEMORA	157
TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	158
B. ANALÍTICA	159
EDAD Y SEXO	159
GRUPOS DE EDAD Y SEXO	160
EDAD E HISTOLOGÍA.....	161
EDAD Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN	163
EDAD Y LOCALIZACIÓN.....	163
GRUPOS DE EDAD Y LOCALIZACIÓN	164

EDAD Y EXTENSION TUMORAL.....	167
EDAD Y TNM	168
EDAD Y TRATAMIENTOS AGRUPADOS.....	169
EDAD Y DEMORA DE 40 DIAS.....	171
EDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	172
SEXO E HISTOLOGÍA	172
SEXO Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN.....	174
SEXO Y LOCALIZACIÓN TUMORAL.....	174
SEXO Y EXTENSION TUMORAL	175
SEXO Y TNM	176
SEXO Y TRATAMIENTO	177
SEXO Y DEMORA A 40 DÍAS.....	179
SEXO Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	179
HISTOLOGÍA Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL.....	180
HISTOLOGIA Y LOCALIZACIÓN TUMORAL.....	181
HISTOLOGIA Y EXTENSION TUMORAL.....	182
HISTOLOGIA Y TNM.....	185
HISTOLOGÍA Y TRATAMIENTO.....	187
HISTOLOGIA Y DEMORA DE TRATAMIENTO A 40 DIAS.....	188
HISTOLOGÍA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	189
GRADO DE DIFERENCIACIÓN.....	190
LOCALIZACION Y EXTENSION TUMORAL.....	190
LOCALIZACIÓN Y TNM.....	193
LOCALIZACION Y TRATAMIENTO.....	194
LOCALIZACIÓN Y DEMORA.....	196
LOCALIZACIÓN Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	198
EXTENSION TUMORAL Y TNM.....	199
EXTENSIÓN TUMORAL Y TRATAMIENTO.....	200
EXTENSIÓN TUMORAL Y DEMORA.....	201
EXTENSIÓN TUMORAL Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	202
TNM Y TRATAMIENTO.....	202
TNM Y DEMORA.....	204
TNM Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	204
TRATAMIENTO Y DEMORA.....	204
TRATAMIENTO Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	206
DEMORA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	206
MORTALIDAD.....	207
DESCRIPTIVA	207

<i>ANALÍTICA</i>	209
MORTALIDAD Y GRUPO DE EDAD.....	209
ESTATUS VITAL Y EDAD	210
MORTALIDAD Y SEXO	210
CAUSA DE LA MUERTE Y SEXO	211
MORTALIDAD E HISTOLOGIA.....	212
CAUSA DE MUERTE E HISTOLOGIA.....	213
MORTALIDAD Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN	215
CAUSA DE MUERTE Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN	215
MORTALIDAD Y LOCALIZACIÓN	215
CAUSA DE MUERTE Y LOCALIZACIÓN	217
MORTALIDAD Y EXTENSION	219
CAUSA DE MUERTE Y EXTENSION TUMORAL.....	221
MORTALIDAD Y TNM.....	222
CAUSA DE MUERTE Y TNM.....	222
MORTALIDAD Y TRATAMIENTOS AGRUPADOS	222
CAUSA DE MUERTE Y TRATAMIENTOS AGRUPADOS	223
MORTALIDAD Y DEMORA.....	225
CAUSA DE MUERTE Y DEMORA	227
MORTALIDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	228
CAUSA DE MUERTE Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	229
SUPERVIVENCIA	230
<i>DESCRIPTIVA</i>	230
<i>ANALÍTICA</i>	232
SUPERVIVENCIA Y GRUPOS DE EDAD	232
SUPERVIVENCIA POR PERIODOS Y GRUPOS DE EDAD.....	233
SUPERVIVENCIA Y SEXO.....	234
SUPERVIVENCIA Y SEXO EN AÑOS	236
SUPERVIVENCIA Y DIAGNOSTICO HISTOLÓGICO	237
SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA EN AÑOS.....	239
SUPERVIVENCIA Y GRADOS DE DIFERENCIACIÓN.....	239
SUPERVIVENCIA Y LOCALIZACIÓN	240
SUPERVIVENCIA Y LOCALIZACIÓN EN AÑOS.....	241
SUPERVIVENCIA Y EXTENSION.....	243
SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN EN AÑOS	245
SUPERVIVENCIA Y TNM	246
SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO	248
SUPERVIVENCIA TRATAMIENTO EN AÑOS	249
SUPERVIVENCIA Y DEMORA	251
SUPERVIVENCIA Y DEMORA EN AÑOS.....	252
SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	253
SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES EN AÑOS	255

ESTUDIO DE REGRESIÓN DE COX.....	255
<i>Primer modelo cox</i>	255
<i>Segundo modelo de cox</i>	259
<i>Tercer modelo de cox</i>	260
DISCUSIÓN	264
A. DISCUSIÓN DE SUJETOS Y MÉTODOS	266
<i>De los registros de tumores. El SIDC DE LA Comunidad de Madrid</i>	266
B. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.	270
CONSIDERACION PREVIA.....	270
LA SUPERVIVENCIA.....	271
DE LOS TUMORES DE LAS VÍAS BILIARES EXTRA-HEPÁTICAS	272
DISTRIBUCIÓN CRONOLÓGICA DE LOS CASOS	273
EDAD	274
SEXO.....	277
ETNIA.....	279
HISTOLOGIA	280
GRADO DE DIFERENCIACIÓN.....	283
LOCALIZACIÓN.....	284
EXTENSIÓN TUMORAL	287
TNM	288
TRATAMIENTO	289
DEMORA	291
TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	292
EDAD Y SEXO	293
EDAD E HISTOLOGÍA.....	294
EDAD Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN.....	296
EDAD Y LOCALIZACIÓN.....	296
EDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	298
EDAD Y TRATAMIENTOS.....	298
EDAD Y DEMORA.....	299
EDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	299
SEXO E HISTOLOGÍA	299
SEXO Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN.....	300
SEXO Y LOCALIZACIÓN	300
SEXO Y EXTENSIÓN TUMORAL	301
SEXO Y TRATAMIENTOS	303
SEXO Y DEMORA	304

SEXO Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	304
HISTOLOGÍA Y GRADOS DE DIFERENCIACIÓN	304
HISTOLOGÍA Y LOCALIZACIÓN	304
HISTOLOGÍA Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	306
HISTOLOGÍA Y TNM.....	307
HISTOLOGÍA Y TRATAMIENTO.....	308
HISTOLOGÍA Y DEMORA.....	310
HISTOLOGÍA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	310
LOCALIZACIÓN Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	311
LOCALIZACIÓN Y TNM.....	311
LOCALIZACIÓN Y TRATAMIENTO.....	313
LOCALIZACIÓN Y DEMORA	315
LOCALIZACIÓN Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	315
EXTENSIÓN TUMORAL Y TNM.....	316
EXTENSIÓN TUMORAL Y TRATAMIENTO.....	316
EXTENSIÓN TUMORAL Y DEMORA.....	317
EXTENSION TUMORAL Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	317
TNM Y TRATAMIENTO.....	318
TNM Y DEMORA.....	318
TNM Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	319
TRATAMIENTO Y DEMORA.....	319
TRATAMIENTO Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	319
DEMORA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	320
MORTALIDAD	320
CAUSA DE MUERTE	322
CAUSA DE MUERTE Y EDAD	323
MORTALIDAD Y SEXO	323
CAUSA DE MUERTE Y SEXO.....	324
MORTALIDAD E HISTOLOGÍA	324
CAUSA DE MUERTE E HISTOLOGÍA.....	325
MORTALIDAD Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN.....	325
MORTALIDAD Y LOCALIZACIÓN.....	326
CAUSA DE MUERTE Y LOCALIZACIÓN.....	326
MORTALIDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL	327
CAUSA DE MUERTE Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	327
MORTALIDAD Y TNM	328
CAUSA DE MUERTE Y TNM.....	328
MORTALIDAD Y TRATAMIENTOS AGRUPADOS.....	328

CAUSA DE MUERTE Y TRATAMIENTO	329
MORTALIDAD Y DEMORA	331
CAUSA DE MUERTE Y DEMORA.....	331
MORTALIDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	331
CAUSA DE MUERTE Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	332
SUPERVIVENCIA	333
SUPERVIVENCIA Y EDAD.....	333
SUPERVIVENCIA Y SEXO	334
SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA.....	335
SUPERVIVENCIA Y LOCALIZACIÓN	335
SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	338
SUPERVIVENCIA Y TNM.....	338
SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO.....	339
SUPERVIVENCIA Y DEMORA.....	343
SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	344
DISCUSIÓN DEL COX.....	345
CONCLUSIONES	348
BIBLIOGRAFIA	352

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DEL CÁNCER EN ESPAÑA	38
TABLA 2. ESTADIAJE CÁNCER VÍAS BILIARES: CORRESPONDENCIA ENTRE TNM Y LA EMPLEADA EN EL ESTUDIO. ..	129
TABLA 3. TABLA NUMÉRICA Y PORCENTUAL DE PACIENTES DISTRIBUIDOS EN GRUPOS DE EDAD </≥ 65 AÑOS	148
TABLA 4. HISTOLOGÍA DEFINITIVA CON DETERMINACIÓN DE PORCENTAJES	150
TABLA 5 . DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EL GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL.....	151
TABLA 6. DISTINTOS TIPOS DE TRATAMIENTOS APLICADOS A TODOS LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.....	155
TABLA 7. DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA Y PORCENTUAL POR SEXOS DE LOS PACIENTES AGRUPADOS POR QUINQUENIOS DE EDAD	159
TABLA 8. DISTRIBUCIÓN DEL SEXO EN CADA GRUPO DE EDAD, TANTO EN NÚMERO DE PACIENTES ENCONTRADOS COMO EN EL PORCENTAJE QUE REPRESENTAN.....	160
TABLA 9. DISTRIBUCIÓN DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE EDAD Y SU TIPIFICACIÓN HISTOLÓGICA	162
TABLA 10. LOCALIZACIONES CON EXPRESIÓN DEL NÚMERO DE PACIENTES Y SU EDAD MEDIA.	164
TABLA 11. DISTRIBUCIÓN ENTRE LOS DOS GRUPOS DE EDAD DE LAS DISTINTAS LOCALIZACIONES DEL CÁNCER DE VÍAS BILIARES.	165
TABLA 12. TIPO DE EXTENSIÓN TUMORAL EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE EDAD.	167
TABLA 13. DISTRIBUCIÓN DE LOS DISTINTOS ESTADIOS TUMORALES EN LOS DOS GRUPOS DE EDAD CLASIFICADOS.	168
TABLA 14. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES DE LOS 2 GRUPOS DE EDAD Y LOS TRATAMIENTOS APLICADOS A ELLOS, EN EL CONCEPTO DE TRATAMIENTOS AGRUPADOS.....	170
TABLA 15. DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA Y PORCENTUAL DE LOS DOS TIPOS DE DEMORA ESTABLECIDOS EN CADA GRUPO DE EDAD.	171
TABLA 16. DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA Y PORCENTUAL DE LOS TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES EN LOS GRUPOS DE EDAD ESTABLECIDOS.	172
TABLA 17. DISTRIBUCIÓN DEL DIAGNOSTICO HISTOLÓGICO SEGÚN EL SEXO DE LOS PACIENTES.....	173
TABLA 18. DISTRIBUCIÓN DE LOS DISTINTOS GRADOS DE EXTENSIÓN TUMORAL ATENDIENDO AL SEXO DE LOS PACIENTES. .	175
TABLA 19. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LOS DISTINTOS GRADOS DE LA CLASIFICACIÓN TNM COMPARATIVA SEGÚN LOS SEXOS.	176
TABLA 20. DISTINTOS TIPOS DE TRATAMIENTO SEGÚN EL SEXO.	177
TABLA 21. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL COMPARATIVA POR SEXOS DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE DEMORA.	179
TABLA 22. DISTRIBUCIÓN DE LA EXISTENCIA DE TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES EN AMBOS SEXOS.	179
TABLA 23. DISTRIBUCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN CON EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO (AGRUPADO)	181
TABLA 24. DISTRIBUCIÓN DE LA HISTOLOGÍA Y LA EXTENSIÓN TUMORAL EN NUESTRA SERIE.....	183
TABLA 25. DISTRIBUCIÓN DEL ESTADÍO TNM SEGÚN HISTOLOGÍA.....	185
TABLA 26. DISTRIBUCIÓN DE TRATAMIENTO EN RELACIÓN CON LA HISTOLOGÍA.	187
TABLA 27. DISTRIBUCIÓN DE LOS DISTINTOS TIPOS DE DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO Y LA DEMORA EN EL DIAGNÓSTICO Y/O TRATAMIENTO.	188

TABLA 28. DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO Y PORCENTAJE DE TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES EN RELACIÓN CON LA HISTOLOGÍA.	190
TABLA 29. RELACIÓN A SU LOCALIZACIÓN ANATÓMICA Y EL GRADO DE EXTENSIÓN TUMORAL.	191
TABLA 30. DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA Y PORCENTUAL DE LOS PACIENTES ATENDIENDO A SU LOCALIZACIÓN ANATÓMICA Y SU GRADO DE TNM.	193
TABLA 31. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LOS DISTINTOS TRATAMIENTOS APLICADOS A LOS PACIENTES CON CÁNCER DE VÍAS BILIARES SEGÚN SU LOCALIZACIÓN ANATÓMICA.	195
TABLA 32. DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA Y PORCENTUAL DE LAS DISTINTAS LOCALIZACIONES Y LA DEMORA EN EL TRATAMIENTO EN CADA UNA DE ELAS.	197
TABLA 33. DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA Y PORCENTUAL DE LA PRESENCIA DE TPM EN LAS DISTINTAS LOCALIZACIONES.	198
TABLA 34. DISTRIBUCIÓN DE LA CORRELACIÓN ENTRE EL GRADO DE EXTENSIÓN TUMORAL Y EL GRADO DE TNM	199
TABLA 35. DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA Y PORCENTUAL DE LOS PACIENTES CON GRADO DE EXTENSIÓN TUMORAL Y EL TIPO DE TRATAMIENTO APLICADO .	200
TABLA 36. EXTENSIÓN TUMORAL Y DEMORA.	202
TABLA 37. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES ATENDIENDO A SU GRADO TNM Y LOS DISTINTOS TIPOS DE TRATAMIENTO APLICADOS.	203
TABLA 38. DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA Y PORCENTUAL DE LOS PACIENTES ATENDIENDO AL GRUPO DE DEMORA Y AL TRATAMIENTO RECIBIDO.	204
TABLA 39. ESTATUS VITAL AL FINAL DEL ESTUDIO DE TODOS LOS PACIENTES CON EXPRESIÓN DE LA CAUSA DE SU FALLECIMIENTO.	208
TABLA 40. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES ATENDIENDO A SU GRUPO DE EDAD Y ESTATUS VITAL.	209
TABLA 41. ESTATUS VITAL EN RELACIÓN CON EL SEXO.	210
TABLA 42. CAUSA DEL FALLECIMIENTO EN RELACIÓN CON EL SEXO.	211
TABLA 43. ESTATUS VITAL Y DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO.	212
TABLA 44. CAUSA DE MUERTE EN CADA TIPO HISTOLÓGICO.	214
TABLA 45. LOCALIZACIONES ANATÓMICAS Y EL ESTATUS VITAL EN LAS MISMAS (VIVO/FALLECIDO).	215
TABLA 46. ESTATUS VITAL(VIVO/FALLECIDO), LA CAUSA DE LA MUERTE Y SU LOCALIZACIÓN ANATÓMICA.	217
TABLA 47. ESTATUS VITAL EN CADA GRUPO DE EXTENSIÓN TUMORAL.	219
TABLA 48. CAUSA DE MUERTE Y SU GRADO DE EXTENSIÓN TUMORAL.	221
TABLA 49. ESTATUS VITAL (VIVO/FALLECIDO) Y EL TIPO DE TRATAMIENTO APLICADO.	222
TABLA 50. CAUSA DE LA MUERTE EN CADA TIPO DE TRATAMIENTO APLICADO.	224
TABLA 51. ESTATUS VITAL EN RELACIÓN CON EL GRUPO DE DEMORA AL QUE PERTENECEN.	225
TABLA 52. CAUSA DE MUERTE Y EL GRUPO DE DEMORA EN SU TRATAMIENTO.	227
TABLA 53. ESTATUS VITAL(VIVO/FALLECIDO) Y LA EXISTENCIA DE TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.	228
TABLA 54. CAUSAS DE MUERTE Y LA EXISTENCIA DE TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.	229
TABLA 55. MEDIA Y MEDIANA DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA EN DÍAS CON INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95%.	230
TABLA 56. TABLA GLOBAL DE SUPERVIVENCIA ACTUARIAL DEL CÁNCER DE VÍAS BILIARES EXTRA-HEPÁTICO.	230
TABLA 57. MEDIA Y MEDIANA DE LA SUPERVIVENCIA EN CADA GRUPO DE EDAD	232

TABLA 58. TABLA DE SUPERVIVENCIA EN AÑOS (1, 5 Y 10) REFERENTE A LOS GRUPOS DE EDAD.	233
TABLA 59. TABLA DE SUPERVIVENCIA EN DÍAS EN CADA SEXO.	234
TABLA 60. TABLA DE SUPERVIVENCIA EN AÑOS SEGÚN EL SEXO.	236
TABLA 61. TABLA EN DÍAS DE MEDIA Y MEDIANA DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO.....	237
TABLA 62. TABLA DE SUPERVIVENCIA EN AÑOS ATENDIENDO AL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO	239
TABLA 63. TABLA DE SUPERVIVENCIA SEGÚN LAS LOCALIZACIONES.	240
TABLA 64. TABLA PORCENTUAL DE EXPRESIÓN A 1;5; Y 10 AÑOS DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN LA LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DEL TUMOR.	242
TABLA 65. TABLA DE SUPERVIVENCIA EN DÍAS EN RELACIÓN AL GRADO DE EXTENSIÓN TUMORAL.	243
TABLA 66. TABLA DE SUPERVIVENCIA EN AÑOS 1; 5; Y 10, DE CADA TIPO DE EXTENSIÓN TUMORAL.	245
TABLA 67. TABLA DE SUPERVIVENCIA EN RELACIÓN CON LA CLASIFICACIÓN TNM	246
TABLA 68. TABLA DE SUPERVIVENCIA EN DÍAS(MEDIA) SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO	248
TABLA 69. TABLA DE SUPERVIVENCIA EN DÍAS (MEDIANA) SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO.....	248
TABLA 70. TABLA DE SUPERVIVENCIA EN AÑOS SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO.	250
TABLA 71. TABLA DE SUPERVIVENCIA CON MEDIA Y MEDIANA EN CADA GRUPO DE DEMORA.....	251
TABLA 72. TABLA DE SUPERVIVENCIA A 1; 5; Y 10 AÑOS EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE DEMORA.	252
TABLA 73. TABLA DE SUPERVIVENCIA EN DÍAS RELACIONADA CON LOS TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.	254
TABLA 74. TABLA DE SUPERVIVENCIA EN AÑOS EN RELACIÓN A LA EXISTENCIA DE TUMORES P. MÚLTIPLES	255
TABLA 75. HISTOLOGÍA DE ADENOCARCINOMA EN LOS DISTINTOS AUTORES Y AÑOS.	283
TABLA 76. EXTENSIÓN Y SEXO EN EL CÁNCER HEPÁTICO Y DE VÍAS BILIARES	303
TABLA 77. HISTOLOGÍAS AGRUPADAS PARA VARIEDAD DE TRATAMIENTOS.....	308
TABLA 78. TABLA DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.	330
TABLA 79. TABLA DE SUPERVIVENCIA ACTUARIAL DE DISTINTOS AUTORES DE CÁNCER SITUADO EN LA AMPOLLA DE VÁTER	336
TABLA 80. TABLA DE SUPERVIVENCIA ACTUARIAL DE DISTINTOS AUTORES EN V.B.E.H./ HILIAR/PERIHILIAR	337
TABLA 81. TABLA DE SUPERVIVENCIA MEDIA EN DÍAS Y ACTUARIAL A 1,3,5 Y 10 AÑOS DE NUESTRA SERIE.	340

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. EVOLUCIÓN PREVISTA DE FALLECIMIENTOS POR CÁNCER.....	36
GRÁFICO 2. GRAFICO DE NÚMERO DE CASOS DIAGNOSTICADOS EN CADA QUINQUENIO	147
GRÁFICO 3. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES DE $>/\geq 65$ AÑOS.	148
GRÁFICO 4. NÚMERO ABSOLUTO DE PACIENTES CON CADA TIPO DE DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO	150
GRÁFICO 5. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES ATENDIENDO AL GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA DEL TUMOR.	152
GRÁFICO 6. PROPORCIÓN DE CADA LOCALIZACIÓN DEL CÁNCER DE VÍAS BILIARES.	153
GRÁFICO 7. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES ATENDIENDO A SU CLASIFICACIÓN DE EXTENSIÓN TUMORAL	154
GRÁFICO 8. DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE LOS TRATAMIENTOS APLICADOS A LOS PACIENTES DE NUESTRO ESTUDIO.	155
GRÁFICO 9. PORCENTAJES AGRUPADOS DE TRATAMIENTOS REALIZADOS A NUESTROS PACIENTES	156
GRÁFICO 10. PORCENTAJE DE DISTINTOS GRUPO DE DEMORA EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES.	157
GRÁFICO 11. DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJE DE LOS PACIENTES QUE PRESENTAN TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.	158
GRÁFICO 12. DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS POR CÁNCER DE VÍAS BILIARES POR SEXOS AGRUPADOS POR QUINQUENIOS DE EDAD.	160
GRÁFICO 13. SEXO DE LOS PACIENTES CON LA EXISTENCIA DE ENFERMEDAD EN CADA GRUPO DE EDAD ESTABLECIDO : < 65 AÑOS Y ≥ 65 AÑOS.	161
GRÁFICO 14. TIPO DE HISTOLOGÍA EN AMBOS GRUPOS DE EDAD <65 Y ≥ 65 AÑOS.....	163
GRÁFICO 15. DISTRIBUCIÓN NUMÉRICA DE LOS PACIENTES EN LAS DISTINTAS LOCALIZACIONES Y SU EDAD MEDIA.	164
GRÁFICO 16 PORCENTAJE DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE EDAD EN CADA LOCALIZACIÓN TUMORAL.	166
GRÁFICO 17. PORCENTAJE DE CADA GRUPO DE EDAD EN CADA TIPO DE EXTENSIÓN TUMORAL.	168
GRÁFICO 18. DISTINTOS ESTADIOS TUMORALES CON EXPRESIÓN DE SU PORCENTAJE EN CADA GRUPO DE EDAD CLASIFICADO.	169
GRÁFICO 19. PORCENTAJE DE DISTINTOS TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS EN LOS DOS GRUPOS DE EDAD ESTUDIADOS.....	171
GRÁFICO 20. DISTRIBUCIÓN DE TUMORES MALIGNOS SEGÚN SEXOS.	174
GRÁFICO 21. PORCENTUALMENTE LA LOCALIZACIÓN TUMORAL COMPARATIVAMENTE SEGÚN EL SEXO.	175
GRÁFICO 22. PORCENTUAL COMPARATIVO DEL GRADO DE EXTENSIÓN TUMORAL EN AMBOS SEXOS	176
GRÁFICO 23. EXPRESIÓN PORCENTUAL DE LOS DISTINTOS TIPOS DE TRATAMIENTO Y SU DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL SEXO.....	178
GRÁFICO 24. PROPORCIÓN DE TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES EN AMBOS SEXOS.	180
GRÁFICO 25. LOCALIZACIÓN CON LOS DISTINTOS TIPOS DE DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO	182
GRÁFICO 26. EXPRESIÓN DE LAS DISTINTO GRADO DE EXTENSIÓN TUMORAL CON SU PORCENTAJE DE CADA DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO.	184
GRÁFICO 27. ESTUDIO PORCENTUAL DEL ESTADIO TUMORAL EN CADA TIPO HISTOLÓGICO.....	186
GRÁFICO 28. TIPO DE TRATAMIENTO APLICADO A CADA DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO.	188
GRÁFICO 29. DEMORA QUE SE PRESENTA EN CADA PACIENTE ATENDIENDO A SU DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO.	189

GRÁFICO 30. EXPRESIÓN PORCENTUAL DE LAS LOCALIZACIONES ANATÓMICAS Y SU GRADO DE EXTENSIÓN TUMORAL.	192
GRÁFICO 31. EXPRESIÓN PORCENTUAL DE LAS DISTINTAS LOCALIZACIONES ANATÓMICAS Y EL GRADO TNM QUE SE PRESENTAN EN ELLAS.	194
GRÁFICO 32. EXPRESIVO DE LOS DISTINTOS TIPOS DE TRATAMIENTO APLICADO EN CADA LOCALIZACIÓN TUMORAL (AGRUPADO)	196
GRÁFICO 33. TIPO DE EXTENSIÓN TUMORAL Y EL TIPO DE TRATAMIENTO APLICADO.	201
GRÁFICO 34. EXPRESIÓN PORCENTUAL DE LA DEMORA QUE SOPORTA CADA TIPO DE TRATAMIENTO.	205
GRÁFICO 35. TIPO DE TRATAMIENTO APLICADO EN CADA TIPO DE DEMORA.....	206
GRÁFICO 36. NÚMERO DE PACIENTES FALLECIDOS Y VIVOS AL FINAL DEL ESTUDIO.....	207
GRÁFICO 37. ESTATUS VITAL Y CAUSA DEL FALLECIMIENTO DE TODOS LOS PACIENTES.	208
GRÁFICO 38. ESTATUS VITAL (VIVO/FALLECIDO) EN CADA GRUPO DE EDAD.	209
GRÁFICO 39. EDAD MEDIA , EN AÑOS, DE LOS PACIENTES DE CADA GRUPO: FALLECIDOS, Y VIVOS.	210
GRÁFICO 40. ESTATUS VITAL (VIVO/FALLECIDO) EN RELACIÓN CON EL SEXO.	211
GRÁFICO 41. ESTATUS VITAL (VIVO/FALLECIDO) EN CADA TIPO DE DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO.	213
GRÁFICO 42. CAUSA DE MUERTE EN CADA TIPO HISTOLÓGICO.	214
GRÁFICO 43. FALLECIDOS SEGÚN SU LOCALIZACIÓN ANATÓMICA.	216
GRÁFICO 44. VIVOS AL FINAL DEL ESTUDIO SEGÚN SU LOCALIZACIÓN ANATÓMICA.	216
GRÁFICO 45. LOCALIZACIONES ANATÓMICAS Y SU CONTRIBUCIÓN PORCENTUAL AL ESTATUS VITAL (VIVO/FALLECIDO).....	217
GRÁFICO 46. ESTATUS VITAL "VIVO" EN CADA LOCALIZACIÓN ANATÓMICA.	218
GRÁFICO 47. CAUSA DE MUERTE EN CADA LOCALIZACIÓN ANATÓMICA.	219
GRÁFICO 48. ESTATUS VITAL (VIVO/FALLECIDO) EN CADA GRUPO DE EXTENSIÓN TUMORAL.	220
GRÁFICO 49. CAUSA DE MUERTE EN CADA GRUPO DE EXTENSIÓN TUMORAL.....	221
GRÁFICO 50. ESTATUS VITAL EN CADA TIPO DE TRATAMIENTO APLICADO.	223
GRÁFICO 51. CAUSA DE MUERTE SEGÚN EL TRATAMIENTO APLICADO.....	224
GRÁFICO 52. ESTATUS VITAL Y LA DEMORA DE <40 DÍAS Y DE ≥ DE 40 DÍAS.....	226
GRÁFICO 53. ESTATUS VITAL (VIVO/FALLECIDO) EN LOS PACIENTES ATENDIDOS CON DEMORA DE <40 DÍAS.	226
GRÁFICO 54. ESTATUS VITAL (VIVO/FALLECIDO) EN LOS PACIENTES ATENDIDOS CON UNA DEMORA DE ≥ 40 DÍAS.	227
GRÁFICO 55. CAUSA DE MUERTE EN CADA GRUPO DE DEMORA EXISTENTE.	228
GRÁFICO 56. CURVA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL EN DÍAS DEL CÁNCER DE VÍAS BILIARES EXTRAHEPÁTICAS.	231
GRÁFICO 57. CURVA DE SUPERVIVENCIA SEGÚN GRUPOS DE EDAD.	233
GRÁFICO 58. GRÁFICO EN DÍAS DE LA SUPERVIVENCIA EN CADA SEXO, Y GLOBAL	234
GRÁFICO 59. CURVA DE SUPERVIVENCIA EN DÍAS DE CADA SEXO.	235
GRÁFICO 60. CURVA DE SUPERVIVENCIA EN DÍAS SEGÚN EL TIPO HISTOLÓGICO.....	238
GRÁFICO 61. CURVA DE SUPERVIVENCIA EN DÍAS SEGÚN LA LOCALIZACIÓN ANATÓMICA.	241
GRÁFICO 62. GRÁFICO PORCENTUAL "CATEGORIZADA" DE LA SUPERVIVENCIA A 1; 5; Y 10 AÑOS EN CADA LOCALIZACIÓN ANATÓMICA.	243
GRÁFICO 63. CURVA DE SUPERVIVENCIA EN DÍAS DE LOS DISTINTOS TIPOS DE EXTENSIÓN TUMORAL.....	244

GRÁFICO 64. CURVA DE SUPERVIVENCIA EN DÍAS DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE CLASIFICACIÓN TNM.	247
GRÁFICO 65. CURVA DE SUPERVIVENCIA EN DÍAS DE LOS PACIENTES CON DISTINTOS TRATAMIENTOS.	249
GRÁFICO 66. CURVA DE SUPERVIVENCIA EN DÍAS DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE DEMORA EN EL TRATAMIENTO	252
GRÁFICO 67. GRÁFICO DE CATEGORIZACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA EN AÑOS EN RELACIÓN CON LA DEMORA.....	253
GRÁFICO 68. CURVA DE SUPERVIVENCIA EN DÍAS EN RELACIÓN CON LA EXISTENCIA DE TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.	255
GRÁFICO 69. TNM EN EL CÁNCER DE LA AMPOLLA DE VÁTER DISTINTOS AUTORES	312

A.- SITUACION DEL PROBLEMA

El cáncer sigue siendo un grave problema de salud pública a nivel mundial en el siglo XXI. Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), representa la 3ª causa de muerte en todo el mundo, y la 2ª en los países desarrollados, solo superada en éstos por las enfermedades cardiovasculares¹, Landis SH et al ²

En el año 2002 el programa GLOBOCAN de la OMS estimó que existen 10,9 millones de nuevos casos de cáncer, que 6,7 millones de personas murieron de cáncer y que 24,6 millones viven con ésta enfermedad³.

Si al final de la década de los 90 manteniendo las tasas actuales y considerando el crecimiento y envejecimiento de la población mundial, se estimó para 2020, 15 millones de nuevos casos y 10 millones de fallecimientos por el cáncer^{4, 5} ; hoy en día con los datos aportados por GLOBOCAN del 2002 se estima que la mortalidad por cáncer en todo el mundo puede elevarse a los 11,5 millones en el 2030. Mathers CD ⁶.

Según IARC, en el año 2008, en todo el mundo, se han estimado 12,4 millones de casos nuevos y 7,6 millones de fallecimientos por cáncer. Aún siendo el problema mundial, hay diferencias entre los "distintos mundos", pues más de la mitad de los casos nuevos y el 60% del total de las muertes por cáncer correspondían a los países menos desarrollados.

En el año 2000 hubo 1.122.000 muertes por cáncer en los 25 estados que constituían en esos momentos **la Union Europea** : Boyle P,Ferlay ⁷ , actualmente formada por 27 miembros: Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Chipre, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Polonia, Portugal, Reino Unido, Republica Checa, Rumania, y Suecia. Si se considera toda Europa, las cifras del 2006 se refieren a 3.191.000 casos diagnosticados (excluido cáncer de piel no melanoma), y 1.703.000 muertes por cáncer , según Schütz ⁸ .

Según EUROCORE -4⁹, la existencia de los cánceres en las siguientes localizaciones y su supervivencia a año, 5 y 10 años, se pueden ver en la tabla adjunta. Los datos se basan en los registros europeos desde 1978 al 2002, sobre una población de 151. 400.000 habitantes, aunque dichos registros solo consiguen plasmar información del 35% de la población.

Cancer site	1-year relative survival		5-year relative survival		10-year relative survival	
	PE	SE	PE	SE	PE	SE
lip	98.3	1.1	93.6	2.3	86.9	3.8
tongue	73.8	2.3	51.1	2.1	45.2	3.1
major salivary gland	85.3	1.8	63.6	3.0	58.0	3.8
oral cavity	76.3	1.3	49.8	1.7	41.8	2.6
nasopharynx	75.0	2.4	48.0	2.5	41.2	3.0
oropharynx	71.9	1.8	41.5	2.7	32.8	4.4
hypopharynx	58.5	2.5	25.5	2.3	17.1	2.8
head and neck	72.0	0.8	44.4	1.0	36.5	1.5
esophagus	37.5	0.9	10.3	0.6	8.1	0.7
stomach	46.7	0.6	23.4	0.5	20.3	0.6
small intestine	65.4	2.0	43.7	2.1	37.0	3.1
colon and rectum	78.1	0.2	56.8	0.3	52.6	0.5
colon	76.5	0.3	56.7	0.4	53.3	0.6
rectum	81.1	0.4	57.1	0.6	51.7	0.8
Liver	33.5	1.0	9.8	0.7	6.3	0.6
biliary tract	36.7	1.1	14.4	0.8	11.1	0.9
pancreas	22.2	0.6	5.2	0.4	4.2	0.4
nasal cavities	79.4	2.2	47.0	3.1	36.6	4.6
larynx	86.5	0.9	67.3	1.4	55.5	2.4
lung, bronchus, trachea	36.9	0.3	12.0	0.2	8.7	0.2
pleura	41.4	1.6	6.8	0.9	2.5	0.5
bone	78.5	2.3	60.1	2.8	52.9	3.3
soft tissue	80.5	1.2	60.6	1.5	54.0	1.7
skin melanoma	97.0	0.2	86.3	0.5	82.8	0.9
breast	95.4	0.2	82.2	0.3	71.6	0.5
cervix	84.3	0.8	65.2	1.0	59.0	1.2
corpus uteri	91.7	0.4	78.1	0.8	75.8	1.2
ovary	68.6	0.7	36.5	0.8	27.9	0.9
vagina and vulva	83.3	1.2	60.2	2.0	52.8	2.5
prostate	95.2	0.2	79.7	0.5	65.2	0.9
testis	98.2	0.3	95.6	0.5	94.3	0.9
penis	87.1	2.0	69.8	3.4	61.6	4.8
kidney	72.5	0.6	55.1	0.8	48.6	1.1
bladder	83.7	0.4	67.3	0.6	59.1	0.8
choroid. melanoma	92.8	2.7	64.8	4.2	57.2	5.7
brain	44.9	0.8	19.6	0.7	12.8	0.6
thyroid	89.1	0.8	85.5	1.1	81.9	1.6
hodgkin disease	90.4	0.8	81.4	1.0	76.7	1.4
non hodgkin lymphoma	73.2	0.6	53.6	0.7	41.8	0.9
multiple mieloma	74.9	0.8	35.9	1.0	18.7	1.0
leukemia	64.6	0.7	43.4	0.8	30.3	0.9
ALL	59.5	2.7	28.8	2.5	-	-
CLL	89.1	0.8	70.2	1.3	48.6	1.8
AML	34.2	1.2	15.8	1.0	13.0	1.0
CML	74.5	1.6	37.2	2.0	18.1	1.8
Myelodysplastic Syndromes	65.1	3.1	33.1	3.1	-	-
All Sites	67.3	0.1	48.3	0.1	42.5	0.2

En 2008 en Europa se ha valorado el número de casos nuevos de cáncer en torno a 3,5 millones; y el número de muertes por cáncer próximo a 2 millones. Estas cifras y su tendencia y progresión muestran la importancia del cáncer, desde el punto de vista de la Salud Pública, en el ámbito mundial global, así como en el ámbito de los países desarrollados, o del primer mundo, y especialmente en Europa, según Ahmedin-Jemal ¹⁰.

En términos absolutos, el cáncer es la 1ª causa de muerte en España, con 91.623 casos en 2000 (57.382 hombres y 34.241 mujeres), lo que supone el 25,6% de todas las defunciones. En ese mismo año, el cáncer pasaba a ser la 1ª causa de muerte en hombres para el conjunto de España y para las Comunidades Autónomas de Aragón, Asturias, Cantabria, Castilla-León, Galicia, Madrid, Navarra, País Vasco, y la Rioja, según datos publicados por López -Albente G ¹¹, y colaboradores.

En mujeres en España, aunque aún se sitúa en 2º lugar después de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer provoca el mayor número de años potenciales de vida perdidos, con arreglo a los datos publicados por Llacer A¹².

El cáncer es un problema de primera magnitud, ya que afectará a 1 de cada 3 hombres y a 1 de cada 4 mujeres a lo largo de la vida. La incidencia en España actualmente es de 162.000 casos anuales. No obstante hay un aumento en la supervivencia y un mayor número de curaciones, en la mayoría de tumores gracias a los avances fruto de la investigación que se incorporan continuamente a la práctica clínica

En la última década la mortalidad por cáncer en los hombres españoles ha disminuido en 1,3% anual (a excepción de tumores colo-rectales, melanoma y cáncer de páncreas); en las mujeres la mortalidad por cáncer ha ido disminuyendo un promedio del 1% anual, destacando un mayor descenso todavía en el cáncer de mama (1,8%), siendo la más baja de la Unión Europea. Como dato negativo hay que destacar que en la mujer ha habido un incremento de la mortalidad por tumores vinculados al consumo de tabaco (pulmón o boca). En España la mayor mortalidad por cáncer, en los hombres, se observa en Asturias, País Vasco y Cantabria, y la menor mortalidad se registra en Castilla-La Mancha. En las mujeres la mayor

mortalidad por cáncer corresponde a Canarias ,y la menor a Castilla-La Mancha, según los datos publicados por el Centro Nacional de Epidemiología ¹³.

En relación a los países de la Unión Europea, España ocupa una situación intermedia en mortalidad por cáncer ,en los hombres; por el contrario en el caso de cáncer en la mujeres, la tasa de mortalidad global es un de las más bajas de Europa

Globalmente, en el mundo, se ha registrado en 2008 un total de 12,4 millones de casos nuevos de cáncer (6.672.000 en hombres y 5.779.000 en mujeres); y un total de 7,6 millones de fallecimientos por causa del cáncer en dicho año. Según los estudios prospectivos de los distintos organismos oficiales las cifras se encuadrarían en los datos siguientes:

ORGANISMO	AÑO	FALLECIMIENTOS (millones)	INCIDENCIA (millones)
IARC	2008	7,6	12,4
IARC	2030	12,9	20,0

Si bien las cifras son ingentes , las posibilidades de influencia para reducirlas también es importante, si se toman las medidas necesarias.

Se conoce que aproximadamente 1/3 de los casos de cáncer se pueden prevenir, y otra 1/3 se puede detectar precozmente y tratar de un modo efectivo.

El conocimiento de la epidemiología de determinado tipo de cáncer es mayor, cuanto mayor es la frecuencia relativa del mismo, así pues, de cualquier tipo de cáncer, porcentualmente poco frecuente en las zonas importantes del primer mundo, el conocimiento posiblemente es escaso.

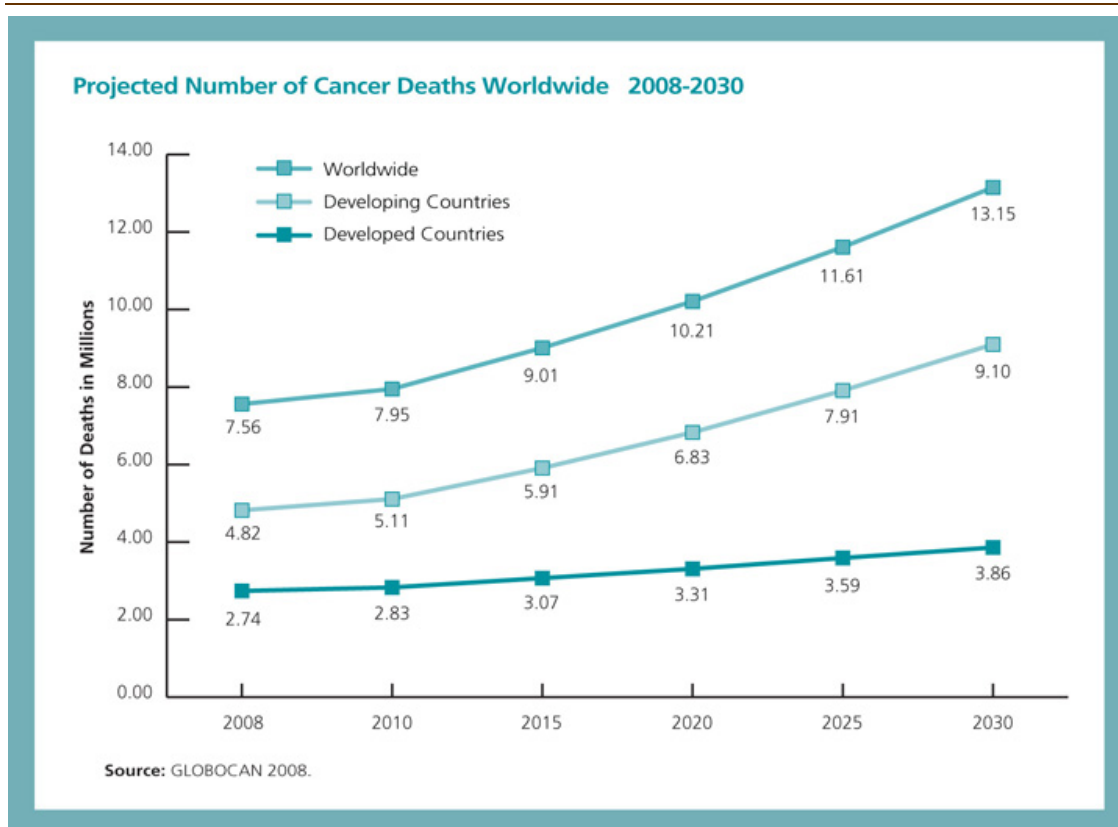


Gráfico 1. Evolución prevista de fallecimientos por cáncer

A.1 MORTALIDAD POR CANCER EN ESPAÑA

En cáncer es la 2ª causa de muerte en la población española. Durante el año 2007, según los últimos datos publicados por el CNE ¹³ (Centro Nacional de Epidemiología), el número de defunciones por cáncer fue de 99.994 personas. La tasa bruta de mortalidad en España en 2007 fue de 225 por 100.000 habitantes, lo que representa un 26% de la mortalidad por todas las causas; éste porcentaje es más elevado en los hombres que en las mujeres. Las tasas acumulativas calculadas hasta los 74 años, fueron del 16% en los hombres y del 7% en las mujeres, lo que significa que si las tendencias no se modifican, 1 de cada 6 hombres y 1 de cada 14 mujeres menores de 75 años moriría como consecuencia de un cáncer.

A.2 EDAD Y SEXO DEL CÁNCER EN ESPAÑA

El cáncer afecta fundamentalmente a adultos de edad avanzada, aunque en los niños de 1-14 años es la causa de muerte más frecuente, exceptuando los accidentes.

Las tasas de mortalidad aumentan con la edad. Si excluimos el grupo de 30-39 años, las tasas son siempre más elevadas en los hombres que en las mujeres. En los adultos jóvenes la diferencia es pequeña, pero a partir de los 55 años la razón de tasas específicas por edad es superior a 2. A partir de los 85 años, aunque las tasas son más elevadas en los hombres, el número de casos en términos absolutos, es ligeramente superior en las mujeres ; Espey DK ¹⁴, con especial particularidad en determinados colectivos

El impacto del cáncer en la población, medido como años potenciales de vida perdidos (APVP), expresa lo que supone la enfermedad en términos de mortalidad prematura (entre 1 y 70 años). En los hombres, un 31% del total de APVP serían debidos al cáncer, porcentaje inferior al de la mortalidad proporcional. Sin embargo, en las mujeres, el cáncer es responsable del mayor número de APVP, representando un 45% del total de todas las causas, siendo este porcentaje muy similar al de la mortalidad proporcional.

A.3 MORBILIDAD HOSPITALARIA POR TUMORES EN ESPAÑA

Las altas hospitalarias no son un indicador de incidencia de la enfermedad, pero supone una aproximación de la carga enfermedad en éste grupo de patologías, y podemos observar una diferencia clara por sexo ¹⁰

En hombres, el grupo de "neoplasias" supone la 4ª causa más importante de alta hospitalaria según la tasa ajustada a la población, por detrás de enfermedades del aparato digestivo, respiratorio, y circulatorio.

En mujeres, el grupo de "neoplasias" presenta la tasa ajustada mayor de altas hospitalarias en todos los años, eliminando las que producen el grupo de "embarazo", "parto" y "puerperio", superando a circulatorio, digestivo y respiratorio.

A.4 LOCALIZACION ANATOMICA DEL CANCER EN ESPAÑA

Considerando la agrupación por órganos y aparatos, en las estadísticas sobre España en 2008; por número de defunciones y el orden de

frecuencia, el primero es el de digestivo, en ambos sexos, seguido del de pulmón en los hombres y de la mama en las mujeres, según Globocan 2008 ¹⁵.

Tabla 1. Localización anatómica del cáncer en España

Cáncer	Incidence		Mortality	
	Number	ASR (W)	Number	ASR (W)
Lip, oral cavity	3825	11,0	904	2,5
Nasopharynx	313	1,0	164	0,5
Other pharynx	1557	5,0	802	2,5
Oesophagus	1798	5,2	1606	4,4
Stomach	4915	12,1	3695	8,7
Colorectum	16668	39,7	8311	18,1
Liver	3669	9,6	3087	7,4
Gallbladder	839	1,9	523	1,1
Pancreas	2734	7,0	2682	6,7
Larynx	3249	9,5	1616	4,3
Lung	20085	53,3	17605	44,6
Melanoma of skin	1575	4,8	455	1,2
Prostate	25231	57,2	6062	10,5
Testis	698	2,8	40	0,2
Kidney	3021	8,4	1278	3,0
Bladder	11227	27,7	3969	8,3
Brain, nervous system	1960	6,4	1532	4,7
Thyroid	491	1,8	105	0,3
Hodgkin lymphoma	658	2,7	128	0,4
Non-Hodgkin lymphoma	3263	9,6	1446	3,5
Multiple myeloma	1369	3,4	952	2,0
Leukaemia	2712	8,2	1853	4,6
All cancers excl. non-melanoma skin cancer	119590	309,9	65672	156,1

A.5 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DEL CÁNCER EN ESPAÑA

En ambos sexos, las tasas brutas de mortalidad más elevadas fueron las de Asturias y de Castilla -León , y las más bajas las de Ceuta-Melilla, Murcia y Canarias.

El riesgo de desarrollar un cáncer es mayor en los hombres, como lo demuestra la razón de las tasas estandarizadas hombre/mujer, que oscila entre 1,5 en Cuenca, Granada y Tarragona y 1,8 en Asturias y el País Vasco.

A.6 TENDENCIAS TEMPORALES DE LA MORTALIDAD POR CANCER EN ESPAÑA

Considerando las tendencias temporales de la mortalidad por cáncer en España a partir del año 1970, se ha observado un incremento del número de defunciones y también de las tasas brutas, parcialmente atribuible al envejecimiento de la población.

En números absolutos desde 1970 al 2007 los fallecimientos por cáncer se incrementaron un 120% en el periodo de 27 años (de 45.411 a 99.994).

Las tasas brutas de mortalidad por cáncer se incrementan desde 1970 a 2007 en 151/100.000 hombres hasta 285/100.000 hombres.

Uno de cada 6 hombres y una de cada 14 mujeres morirán por cáncer en España antes de los 75 años.

En las series históricas se puede comprobar cómo la mortalidad aumenta en los hombres hasta el año 1995, después desciende, mientras que en las mujeres se acentúa un descenso preexistente a partir del mismo año.

Uno de cada 3 hombres y 1 de cada 5 mujeres, en España, desarrollaran un cáncer antes de los 75 años.

En España, se han diagnosticado en el 2006 cáncer en 187.000 personas (100.000 hombres y 87.000 mujeres), y se estima que en el año 2012 se llegará a 208.000 casos nuevos (105.000 hombres y 103.000 mujeres).

La prevalencia total del cáncer en España en 2012 se ha estimado en 1.500.000 personas, lo que significa que casi un 3,4% de la población española viva habrá sido diagnosticada de un cáncer en algún momento de su vida.

La supervivencia relativa del cáncer a los 5 años, en el conjunto de los 6 registros españoles que contribuyen al proyecto EURO CARE-4, para los pacientes diagnosticados entre 1995 y 1999 fue del 44% en los hombres y del 59% en las

mujeres. En la comparación de las estimaciones realizadas para España y Europa, se observa que la supervivencia relativa, estandarizada por edad, para el total del cáncer en España es próxima a la media europea y lo mismo sucede con los cánceres más frecuentes.

A.7 ESTIMACIONES DE LA MORTALIDAD POR CÁNCER EN PAÍSES DE LA U.E.27, Y EUROPA

Las tasas estandarizadas de mortalidad por cáncer en los 27 países de la U.E. y en el conjunto de Europa, en hombres las más elevadas, corresponden a los países del este de Europa, principalmente Hungría y República Checa, y las más bajas de Suecia, Malta y Finlandia, siendo las de Hungría el doble que las de Suecia. Para la mujeres las tasas de mortalidad por cáncer más elevadas fueron las de Dinamarca y Hungría, y las más bajas las de España, Grecia, Finlandia, y Portugal, siendo las de Dinamarca casi el doble que las de España.

En todos los países de la U.E.27 y en Europa, la razón de las tasas estandarizadas entre hombres y mujeres fue superior a 1. España y Letonia son los países de la U.E.27 que presentan la razón de tasas más elevadas y, en el extremo opuesto, Dinamarca y Suecia. Las variaciones en la razón de tasas se justificarían por las diferencias en la incidencia de los distintos tipos de cáncer.

B. VIAS BILIARES

B.1 EMBRIOLOGÍA

El hígado humano se forma a partir de 2 primordios ¹⁶, el divertículo hepático y el septum transversum, Elias H ¹⁷, Moore KL ¹⁸. La proximidad del mesodermo cardiaco, que segrega factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) 1, 2 y 8, hace que el endodermo del intestino primitivo proximal se desarrolle dentro del hígado, Zaret KS ¹⁹. El mesodermo y el ectodermo que lo rodean participan en la especificación hepática del endodermo y muchos factores de transcripción como el cJun, el gen retinoblastoma y el factor nuclear Kappa B, desempeñan un importante papel como reguladores de la embriogénesis hepática, Bezerr JA ²⁰.

El divertículo hepático se forma por proliferación de células endodérmicas en la unión céfalo ventral del saco vitelino con el intestino primitivo proximal y crece hacia el septum transversum en dirección cefaloventral. Las células endodérmicas se diferencian en hepatocitos y celular epiteliales de las vías biliares. Esta diferenciación temprana ocurre el día 18 de la gestación y corresponde al estado embrionario de 2,5 mm.

Están siendo definidas las moléculas indicadoras que inician la inducción embrionaria del hígado a partir del endodermo intestinal en los mamíferos o la inducción de otros órganos derivados del intestino.

Los miembros de las familias de los factores de transcripción GATA y el factor nuclear del hepatocito (NHF)/3 son esenciales para la formación y diferenciación de los tejidos del endodermo intestinal. El septum transversum está constituido por células mesenquimáticas y un plexo capilar formado por ramas de las 2 venas vitelinas. En el estadio de 3 a 4 mm. Entre la 3 y 4 semana de gestación, el divertículo en crecimiento se proyecta como un pliegue epitelial dentro del septum transversum, Moore 18 .

En el estadio de 5 mm. Pueden distinguirse claramente en el divertículo una porción cefálica sólida (hepática) y otra porción caudal hueca. La porción hepática, más grande, se diferencia en cordones proliferativos de hepatocitos y conductos biliares intrahepáticos. La porción cística, más pequeña, que inicialmente es un cordón de células epiteliales, forma la vesícula biliar y los conductos cístico y colédoco, a través de un proceso de elongación y recanalización.

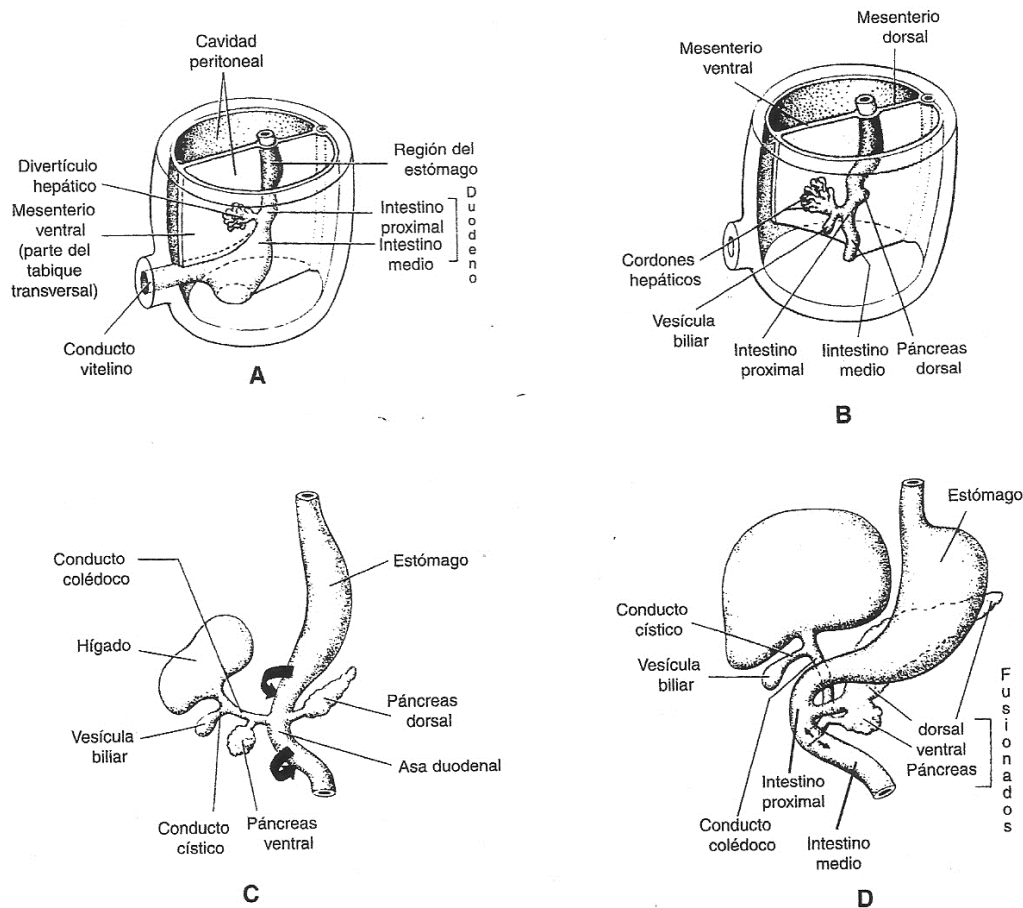


Figura1. Estadios en el desarrollo embrionario del hígado, vesícula biliar, conductos extrahepáticos, páncreas y duodeno. A.- 4 semanas. B. y C.- 5 semanas. D.- 6 semanas (De Moore KL: The Developing Human. Philadelphia, WB Saunders1973).

Los conductos biliares intrahepáticos se desarrollan a partir de hepatocitos primitivos alrededor de las ramas de la vena porta. Un anillo de hepatocitos muy próximos a las ramas de la vena porta se transforma inicialmente en células del tipo de conducto biliar. Una 2^a capa de hepatocitos primitivos se transforma de igual manera y produce una hendidura circular alrededor de la vena porta, que es tapizada por ambos lados por células epiteliales de conducto biliar, Bezerr 20 . Este cilindro de doble pared con una luz en hendidura, la “placa ductal”, puede detectarse a las 9 semanas de gestación. Así, toda la red de conductillos biliares interlobulillares e intralobulillares se desarrolla a partir de la placa limitante.

El tejido conectivo periportal, las hormonas glucocorticoides y los componentes de la lámina basal pueden desempeñar un papel importante en la diferenciación de los conductos biliares. En cortes del embrión de 10 mm., muchos de los cordones hepáticos están atravesados por canales de doble pares que se ramifican, y son morfológicamente iguales a los canalículos biliares del adulto.

Estas estructuras se diferencian del adulto en que están unidas por 6 o más células hepáticas en lugar de 2. El proceso de diferenciación de las células epiteliales de los conductillos biliares (colangiocitos) a partir del hepatocito primitivo se ha documentado en seres humanos usando tinción inmunohistoquímica con varios anticuerpos anticitoqueratínicos. Durante la transformación fenotípica en células de conducto biliar, el hepatocito muestra inicialmente un aumento de reactividad a las citoqueratinas 8 y 18, y segrega citoqueratina 19. A las 20 a 25 semanas de gestación, segrega citoqueratina 7, Van Eyken ²¹.

La estructura de la placa ductal requiere una importante remodelación mediante un proceso de reabsorción, posiblemente por apoptosis, para producir el sistema anastomótico característico de los canales biliares que rodean a la vena porta. Las proteínas que parecen tener un papel en la promoción de la apoptosis, específicamente antígeno fas y c-myc, se detectan en las células de los conductos intrahepáticos primitivos, Terada ²². También está presente el antígeno Lewis, segregado por las células dañadas y apoptóticas. La proteína BCL-2, inhibidora de la apoptosis, no se encuentra en las primeras etapas del desarrollo de las células del conducto biliar intrahepático, pero si puede detectarse en etapas posteriores.

La reconstrucción tridimensional computarizada de la placa ductal en desarrollo mostró que el proceso de remodelación comienza en la porta hepatis aproximadamente a las 11 semanas de gestación y se extiende hacia la periferia del hígado. Al término de la gestación, el proceso está casi completo, pero aún a las 40 semanas, algunas de las ramificaciones más pequeñas de la vena porta pueden no estar acompañadas por un conducto biliar individual y estar rodeadas aún por una placa ductal (discontinua).

En malformaciones de la placa ductal, que ocurren en afecciones biliares como fibrosis hepática congénita y enfermedad de Caroli, la reabsorción insuficiente de las placas ductales puede llevar a la formación de grandes segmentos dilatados de un conducto biliar primitivo que rodea a la vena porta central.

Nuestro conocimiento del desarrollo temprano de los conductos y de la vesícula biliar en los seres humanos sigue siendo incompleto. La vesícula biliar y los conductos biliares extrahepáticos comienzan a desarrollarse a partir de células hepáticas endodérmicas y hepatoblastos, inmediatamente después de la formación del primodio hepático. En embriones de 5 a 6 mm. de longitud, el divertículo hepático original se diferencia en dirección cefálica en cordones hepáticos proliferativos y conductos biliares, y en dirección caudal en la vesícula biliar. La porción cística del divertículo hepático es inicialmente hueca, pero su luz se va llenando a medida que las células migran en su interior.

En 1994, un estudio mostró que el conducto biliar extrahepático primitivo tiene continuidad con la placa ductal, a partir de la cual se formarían finalmente los conductos biliares intrahepáticos, Tan ²³. A diferencia de lo que se sostenía acerca del desarrollo de las vías biliares, no se encuentra ninguna “etapa sólida” de oclusión endodérmica de la luz del colédoco en ningún estadio de gestación. En el estadio de 16 mm. el conducto cístico y la vesícula biliar proximal son huecos, pero el fondo de ésta última todavía está obstruido parcialmente por restos del pliegue epitelial. La vesícula biliar se hace evidente hacia el 3º mes de gestación. El desarrollo posterior, hasta el nacimiento, consiste sobre todo en un crecimiento continuo. Los pliegues característicos de la vesícula biliar se forman hacia el fin de la gestación y están moderadamente desarrollados en el recién nacido. La secreción biliar comienza al inicio del 4º mes de gestación; a partir de ese momento el sistema biliar contiene constantemente bilis, que es secretada dentro del intestino e imprime el color verde oscuro a su contenido (meconio).

B.2 ANATOMIA DE LA VESICULA Y LAS VIAS BILIARES

El hígado humano en el adulto tiene más de 2 km de conductillos y conductos biliares. Estas estructuras, lejos de ser canales inertes, son capaces de modificar significativamente el flujo y la composición de la bilis en respuesta a hormonas como la secretina. **Una característica general de los conductos biliares es su proximidad anatómica con vasos sanguíneos y linfáticos portales**, lo que permite un intercambio selectivo de sustancias entre los compartimentos. Las propiedades funcionales de los colangiocitos son heterogéneas, Kanno ²⁴ . Por ejemplo, los conductos biliares intrahepáticos grandes (no así los pequeños) están involucrados en la secreción biliar ductal regulada por la secretina.

Correspondientemente, los ARN mensajeros (mRNA) de receptores de secretina e intercambiadores de cloro-bicarbonato fueron detectados en las unidades de conductos biliares intrahepáticos grandes, pero no en los pequeños.

La secreción biliar comienza a nivel de los canalículos biliares, la rama más pequeña del árbol biliar , Jones ²⁵. Sus bordes están formados por una membrana especializada de polos apicales adyacentes de células hepáticas. Los canalículos forman una red de canales poligonales entre los hepatocitos, con numerosas conexiones anastomóticas.

La bilis penetra en los pequeños conductillos biliares terminales (los canales de Hering), que poseen una membrana basal y están revestidos por 3 a 6 células de epitelio ductal. Los canales de Hering proporcionan un conducto a través del cual la bilis puede atravesar la placa limitante de hepatocitos, para entrar en los conductos perilobulillares o intralobulillares mayores. Estas diminutas radículas biliares tienen un diámetro menor de 15 a 20 micras y su luz está revestida por células epiteliales cuboidales. En el nivel más proximal, una o más células ductulares fusiformes puede compartir la luz canalicular con el hepatocito, a medida que se acercan al canal portal, los conductillos van siendo tapizados gradualmente por 2 a 4 células epiteliales cuboidales.

La bilis fluye desde las células lobulillares centrales hacia las triadas portales (desde la zona 3 hacia la zona 1 del hacinado hepático). Se cree que los conductillos biliares terminales proliferan como resultado de una obstrucción extrahepática crónica.

Los conductos biliares interlobulillares forman una red muy anastomosada que rodea estrechamente a las ramas de la vena porta, Healey ²⁶ ; Jones ²⁷. Estos conductos biliares tienen inicialmente un diámetro de 30-40 micras y están revestidos por una capa de epitelio cilíndrico o cúbico que muestra arquitectura microvellositaria en su superficie luminal Jones ²⁵.

Las células tienen un aparato de Golgi prominente y numerosas vesículas, que participarían en el intercambio de sustancias entre el citoplasma y la bilis y el plasma a través de los procesos de exocitosis y endocitosis. Estos conductos aumentan su calibre y poseen fibras musculares lisas en sus paredes en la proximidad del hilio hepático.

El componente muscular sería la base morfológica del estrechamiento de los conductos a éste nivel que puede observarse en una colangiografía. A medida que los conductos aumentan de tamaño, el epitelio se va engrosando, así como la capa de tejido conectivo que los rodea, que contiene gran cantidad de fibras elásticas. Estos conductos se anastomosan más adelante para formar los grandes conductos intrahepáticos de 1 a 1,5 mm. de diámetro, y dan origen a los conductos hepáticos principales.

Moore KL: The developing human, Philadelphia, WB Saunders
1973

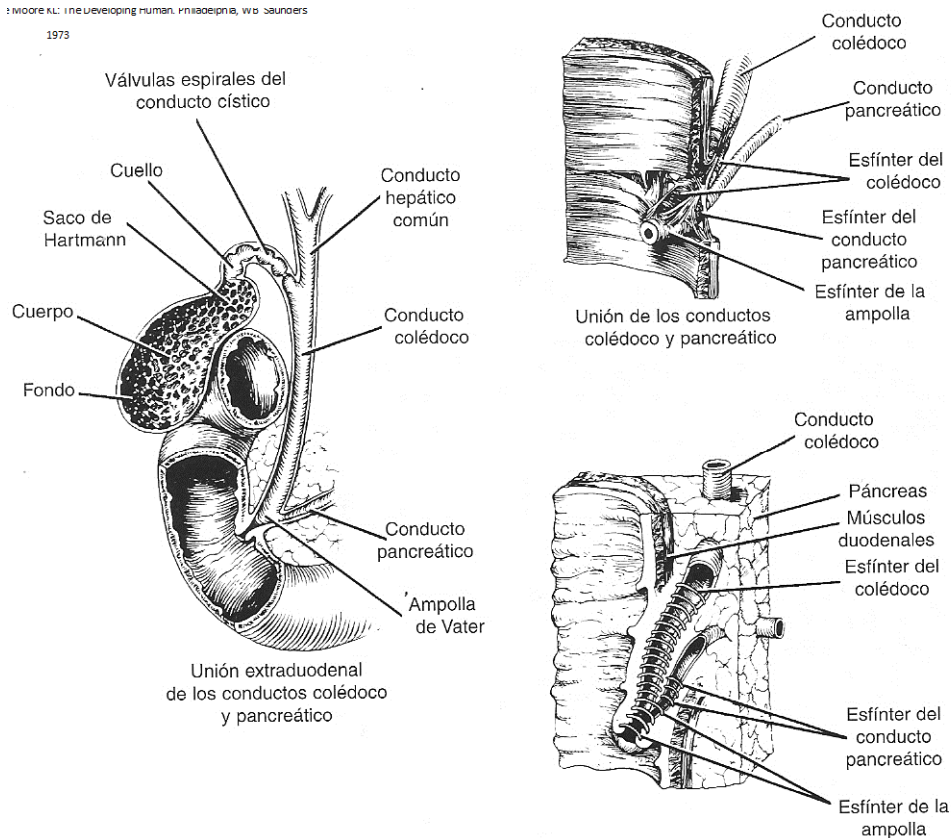


Figura 2. Representación esquemática de la vesícula biliar, el tracto biliar extra-hepático y la unión coledoco-duodenal. (De Linder HH. Clinical Anatomy. East Norwalk. CT Appleton & Lange. 1989.

Los conductos hepáticos derecho e izquierdo, cuya longitud es de 0,5 a 2,5 cm cada uno, se unen para formar el conducto hepático común, que emerge de la porta hepatis ²⁸. La confluencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo se produce fuera del hígado en cerca del 95% de los casos; en casos excepcionales, los conductos se unen dentro del hígado, o bien se unen luego de la confluencia del cístico en el conducto hepático derecho, Dowdy ²⁹. Al alejarse de la región portal, los conductos hepáticos se apoyan entre las 2 capas serosas del ligamento hepato-duodenal. **Esta lámina de tejido fibroso liga los conductos hepáticos a los vasos sanguíneos adyacentes.** En el adulto, el conducto hepático común mide alrededor de 3 cm. de longitud. El conducto cístico se une al conducto hepático común casi siempre del lado derecho y da lugar al conducto colédoco. La longitud y el ángulo de unión del conducto cístico con el hepático común son variables. En el 70 % de los pacientes el conducto cístico desemboca directamente

en el conducto hepático común, pero en otros casos puede ubicarse anterior o posterior al colédoco, y hacer una espiral alrededor de éste antes de desembocar en su parte medial. El conducto cístico puede también ir paralelo al conducto hepático común, por 5 o 6 cm. y desembocar en él luego de correr por la parte posterior de la primera porción del duodeno.

En los seres humanos los grandes conductos intrahepáticos del hilio (1 a 1,5 mm. de diámetro) poseen muchas ramas laterales irregulares y sacos (150 a 270 micras de diámetro) orientadas en un plano, que corresponde anatómicamente a la fisura transversal. También se encuentran sacos más pequeños, de las ramas laterales. Muchas ramas laterales terminan como sacos ciegos, pero otras, sobre todo en el hilio, se comunican entre sí. En la bifurcación, ramas laterales de varios conductos biliares principales se conectan y forman un plexo. No se conoce el significado funcional de éstas estructuras. Los sacos ciegos podrían servir para almacenar o modificar la bilis, y las anastomosis en el plexo biliar permitirían el intercambio de sustancias entre los conductos biliares mayores.

Al igual que el intestino, los conductos cístico, hepático común y colédoco poseen mucosa, submucosa y capa muscular. Los conductos están revestidos por una capa simple de epitelio cilíndrico. En la submucosa, a intervalos regulares, se encuentran glándulas tubulares secretoras de moco que se abren hacia la superficie de la mucosa.

El conducto colédoco mide aproximadamente 7 cm. de longitud, discurre entre las capas del epiplón menor y se localiza anterior a la vena porta y a la derecha de la arteria hepática Jones ²⁷, su diámetro es de 0,5 a 1,5 cm Srasberg SM Et al ³⁰. La pared de los conductos biliares extrahepáticos está sostenida por una capa de tejido conectivo que posee ocasionales fibras musculares lisas, que se hacen evidentes solamente en el cuello de la vesícula biliar y en la parte inferior del colédoco. El colédoco pasa retroperitonealmente por detrás de la 1ª porción del duodeno, en un surco en la parte posterior de la cabeza del páncreas y penetra en la 2ª porción del duodeno. Luego pasa oblicuamente a través de la parte medial posterior de la pared duodenal y se une al conducto pancreático mayor para formar la ampolla de Vater. Keddie NC et al ³¹, Avisse C et al ³².

La protuberancia membranosa formada por la ampolla constituye la papila duodenal. En alrededor del 10-15 % de los pacientes los conductos colédoco y pancreático desembocan por separado en el duodeno. El diámetro del colédoco disminuye a 0,6 cm . o menos antes de unirse con el conducto pancreático ³¹. En su recorrido por la pared duodenal, los conductos colédoco y pancreático están rodeados por una gruesa estructura formada por las capas longitudinales y circulares del músculo liso del esfínter de Oddi ^{25 , 29 , 31 , 32} . Existen variaciones considerable en ésta estructura, pero suele estar compuesta por varias partes:

- 1) El esfínter del colédoco, que consiste en fibras musculares circulares que rodean a la porción intramural del colédoco inmediatamente antes de su unión con el conducto pancreático.
- 2) El esfínter pancreático, presente en 1/3 de los individuos y que rodea a la porción intraduodenal del conducto pancreático antes de su unión con la ampolla.
- 3) Los fascículos longitudinales, compuestos por haces musculares longitudinales dispuestos a intervalos entre los conductos colédoco y pancreático.
- 4) El esfínter de la ampolla, que cosiste en fibras musculares longitudinales que rodean a una capa dispersa de fibras circulares alrededor de la ampolla de Vater.

El esfínter del colédoco comprime la luz del conducto y evita así el flujo de bilis. La contracción de los fascículos longitudinales acorta la longitud de los conductos y provoca el flujo de bilis hacia el duodeno. La contracción del esfínter de la ampolla acorta la ampolla y acerca sus pliegues para impedir el reflujo del contenido intestinal a los conductos biliares. Sin embargo, cuando los conductos pancreático y colédoco terminan en la ampolla, la contracción del esfínter puede causar reflujo de bilis hacia en conducto pancreático.

B.3 HISTOLOGÍA DE LA REGIÓN AMPULAR

La ampolla de Váter está revestida por epitelio de tipo columnar mucinoso simple similar al del árbol pancreatobiliar. La papila externamente, está revestida por mucosa duodenal.

En consecuencia, el Carcinoma ampular puede originarse en cualquiera de éstos dos tipos de epitelios.

B.4 VASCULARIZACIÓN DEL ARBOL BILIAR.

La irrigación arterial de los conductos biliares proviene principalmente de la arteria hepática derecha Strasberg ³⁰ , Northover ³³ . Un plexo de capilares extraordinariamente rico rodea a los conductos biliares a su paso a través de los tractos portales, Jones ²⁷ . El flujo sanguíneo de éste plexo peribiliar se vuelca en los sinusoides hepáticos a través de las ramas interlobulillares de la vena porta. El plexo peribiliar puede modificar la secreción biliar a través del intercambio bidireccional de proteínas, iones inorgánicos, y ácidos biliares entre la sangre y la bilis.

El conducto colédoco está irrigado por una abundante red de vasos sanguíneos anastomóticos que provienen de ramas de las arterias hepática y gastroduodenal ³⁰ , ³³ . La porción supraduodenal del conducto esta irrigada por vasos que discurren a lo largo de su pared, en la parte inferior derivados de la arteria retroduodenal, y en la parte superior, de la arteria hepática derecha. Cualquier lesión en éstos vasos sanguíneos puede provocar isquemia y estenosis secundaria en los conductos biliares.

Los vasos linfáticos de los conductos hepático, cístico y parte proximal del colédoco desembocan en ganglios situados en el hilio hepático ³⁴ . Los linfáticos de la parte inferior del colédoco drenan en ganglios cercanos a la cabeza del páncreas.

B.5 VESICULA BILIAR

La vesícula biliar es un reservorio de almacenamiento que permite que los ácidos biliares sean evacuados al duodeno en alta concentración y de manera controlada, para solubilizar los lípidos de la ingesta ²⁷ . Se localiza en una oquedad en la superficie inferior del lóbulo hepático derecho, Adkins RB ³⁵ . Esta estructura expansible en forma de pera mide 3 cm. de ancho y 7 cm de longitud en el adulto, y tiene una capacidad de 30 a 50 ml ³⁶.

La vesícula biliar posee numerosos pliegues prominentes que aumentan su superficie de absorción. Está cubierta por su parte anterior por una adventicia fusionada con la capsula hepática, y en su parte posterior y apical, por el peritoneo visceral. Las partes de su anatomía son: el fondo, el cuerpo, el infundíbulo y el cuello. La porción anterior del fondo se encuentra a nivel del borde lateral derecho del músculo recto abdominal y el 9º cartílago costal.

La porción posterior del fondo y el cuerpo se localizan cerca del colon transversal y del duodeno respectivamente. Así en una perforación de la vesícula biliar los cálculos podrían penetrar directamente en éstas estructuras. El infundíbulo es un área estrecha entre el cuerpo y el cuello de la vesícula. El saco de Hartmann es un ensanchamiento de la superficie inferior del infundíbulo cercana al cuello. Los cálculos pueden quedar impactados en éste saco, obstruir el conducto cístico y producir una colecistitis. Una inflamación importante en el saco de Hartmann puede provocar la obstrucción del conducto colédoco adyacente (s. De Mirizzi). La vesícula biliar se conecta a nivel del cuello con el conducto cístico, el que a su vez desagua en el colédoco.

El conducto cístico mide cerca de 4 cm . de longitud y mantiene continuidad estructural con el epitelio cilíndrico de superficie, la lámina propia, la muscular y la serosa de la vesícula biliar. La mucosa del cuello de la vesícula biliar forma la válvula espiral de Heister, que regula el flujo hacia la vesícula biliar y desde ésta. La vesícula biliar está irrigada por la arteria cística, que casi siempre proviene de la arteria hepática derecha ³⁷. La arteria se divide en 2 ramas a nivel del cuello de la vesícula biliar: una superficial, que irriga la superficie de la serosa y otra profunda, que irriga las capas interiores de la pared de la vesícula. Sin embargo, son frecuentes las variaciones en el curso y en el origen de la arteria cística. Debido a que ésta es una arteria terminal , la vesícula biliar es particularmente susceptible a sufrir una lesión isquémica o necrosis, como consecuencia de una inflamación o interrupción del flujo arterial hepático.

La vena cística drena la sangre de la vesícula biliar y del conducto cístico evacuando sobre la vena porta normalmente, aunque en ocasiones puede desembocar de forma directa en los sinusoides hepáticos ³⁷ . Los vasos linfáticos de la vesícula biliar se conectan con los de la capsula de Glisson. Los linfáticos de la

subserosa y submucosa drenan en un ganglio situado cerca del cuello de la vesícula biliar.

La innervación simpática de la vesícula biliar se origina en el plexo celíaco y discurre junto con las ramas de la arteria hepática y la vena porta ³⁷. El dolor visceral es conducido a través de las fibras simpáticas y es referido a menudo a las regiones subcostal derecha, epigástrica y escapular derecha. Las ramas de ambos nervios vagos proveen innervación parasimpática, que probablemente contribuya a la regulación de la motilidad de la vesícula biliar.

La vesícula biliar está revestida por una mucosa compuesta por una capa de células de epitelio cilíndrico, que presenta múltiples pliegues y crestas ²⁵, ³⁸. La pared de la vesícula biliar está formada por mucosa, lamina propia, capa muscular y serosa. La túnica muscular es gruesa y posee fibras musculares lisas espirales y longitudinales entrelazadas. En la región del cuello, se encuentran glándulas túbulo-alveolares, productoras de moco ³⁸. Los senos de Aschoff-Rokitansky son invaginaciones del epitelio superficial que pueden extenderse a través de la muscular ²⁷. Estas estructuras pueden ser un foco de inflamación, por lo general como consecuencia de estasis bacteriana y proliferación en el divertículo. Los conductos de Luschka pueden observarse a lo largo de la superficie hepática de la vesícula biliar, y se abren directamente dentro de los conductos biliares intrahepáticos y no en la cavidad de la vesícula. Se cree que estas estructuras representan una anomalía del desarrollo y cuando están presentes puede ser necesario drenar el lecho vesicular después de una colecistectomía

B.6 TUMORES DE LA VESICULA BILIAR Y VIAS BILIARES

Los tumores que asientan en la vesícula biliar, conductos biliares y ampolla de Vater ofrecen importantes desafíos clínicos. La mayoría de éstos tumores son malignos, aunque se pueden detectar también tumores benignos que solo afectan a la salud del paciente en relación a su entidad física obstruyendo, comprimiendo, desplazando estructuras o por sangrando de la estructura tumoral ³⁹. Existen semejanzas entre los tumores de las tres localizaciones mencionadas, con presentación clínica similar que puede incluir obstrucción biliar. Suelen ser asintomáticos en su comienzo evolutivo dando

sintomatología en una etapa avanzada de la enfermedad, lo cual limita la posibilidad quirúrgica con finalidad curativa. Sin embargo, el pronóstico de los tumores malignos de la ampolla es mucho más favorable que el de los cánceres de vesícula y conductos biliares ^{40, 41, 42}.

B.6.1 TUMORES MALIGNOS

B.6.1.A EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma de la vesícula biliar aparece con una incidencia de 2,5 casos por cada 100.000 habitantes y es responsable de 6.500 muertes al año en USA. En series de autopsias se encuentra alrededor de un 0,5%. Es la 5ª causa más frecuente de carcinoma del tubo digestivo; constituye del 3-4% de todos los tumores gastrointestinales y es carcinoma más común del árbol biliar ⁴³.

El carcinoma de vesícula biliar aparece primariamente en los ancianos y es 3 a 4 veces más común en las mujeres. Se han descrito como factores de riesgo para el mismo la existencia de cálculos, la vesícula “en porcelana”, un conducto común de unión donde confluyen el colédoco y el conducto pancreático y el estado de portador crónico de fiebre tifoidea. Al menos el 80-90% de los pacientes con carcinoma de vesícula biliar presenta cálculos biliares, y aproximadamente en el 20% de los pacientes con “vesícula de porcelana” se encuentra carcinoma al realizar la colecistectomía ^{44, 45}.

Histologicamente, alrededor del 80% son adenocarcinomas. Con menor frecuencia se identifican carcinomas de células escamosas, cistoadenocarcinomas, carcinoma de células pequeñas y adenoacantomas.

La presentación clínica varía desde el hallazgo casual en la colecistectomía por litiasis biliar sintomática, hasta enfermedad rápidamente progresiva que ofrece poca oportunidad de un tratamiento eficaz. Los síntomas son muchas veces indiferenciables de los de la enfermedad benigna de la vesícula biliar, y consisten en cólicos biliares y colecistitis aguda ⁴⁶.

B.6.1.B CLÍNICA

Clinicamente la neoplasia de vesícula biliar puede adoptar 4 patrones típicos:

- 1.- Colecistitis aguda: Se encuentra en un 15% de los casos y es debida a la obstrucción tumoral o litiasica del conducto cístico. La neoplasia se comprobará durante la intervención quirúrgica y, si no existe afectación ganglionar, es posible lograr la curación de la enfermedad.
- 2.- Colecistitis crónica: ocurre en el 50% de los casos. Los pacientes relatan síntomas de colecistitis crónica de años de evolución, pero que en los últimos meses ha sufrido modificaciones con aumento de intensidad y frecuencia, y asociación de ictericia y síndrome tóxico.
- 3.- Obstrucción maligna de la via biliar: El 30% de los `pacientes presentan ictericia, anorexia y perdida de peso.
- 4.- Síndrome tumoral: Una pequeña proporción, el 5%, presentan manifestaciones inespecíficas de neoplasia (síndrome constitucional) asociadas a sintomatología específica de la extensión tumoral a otros órganos vecinos.

Globalmente los signos y síntomas son con frecuencia inespecíficos y suelen ser dolor abdominal, nauseas, intolerancia a alimentos grasos, anorexia, perdida de peso, fiebre y escalofríos. La presentación sintomática más común es el dolor en el hipocondrio derecho en relación a epi-mesogastrio irradiado a escapula derecha que presentan más del 80% de los pacientes. En la medida en que la enfermedad avanza, el dolor a menudo se hace continuo, y como el carcinoma de vesícula biliar crece hasta obstruir el conducto biliar (colédoco) aparece ictericia. Los hallazgos del examen físico en los casos avanzados son dolor a la palpación, masa palpable, hepatomegalia y ascitis. Los estudios de laboratorio no ofrecen por lo general datos destacables hasta la aparición de ictericia obstructiva, e infortunadamente, no existen marcadores tumorales específicos y fiables para la detección precoz de ésta enfermedad.

B.6.1.C CARCINOMA DE LA VESICULA BILIAR. ANATOMIA PATOLOGICA.

Macroscópicamente aparece como un engrosamiento difuso de la pared vesicular con infiltración de las estructuras vecinas, aunque ocasionalmente adopta una forma polipoidea con protrusión a la luz vesicular ⁴⁵. El tipo histológico más común es el adenocarcinoma, y únicamente una pequeña proporción

corresponde a carcinomas indiferenciados y escamosos. Se trata de un tumor de crecimiento rápido, que cuando induce manifestaciones clínicas ya ha afectado a estructuras contiguas. La invasión es local y únicamente aparecen metástasis en fases avanzadas. La diseminación se realiza por vía linfática y por vía sanguínea ⁴⁷. La afectación de los ganglios pericísticos y pericoledocales puede dar lugar a compresión de la vía biliar principal con desarrollo de ictericia obstructiva. La diseminación hematógena afecta al lóbulo cuadrado. La diseminación peritoneal alcanza al hígado en su conjunto, estómago, duodeno, ángulo hepático del colon, mesenterio y pared abdominal.

C. TUMORES MALIGNOS DE LAS VÍAS BILIARES.

C.1 CODIFICACIÓN

Los tumores malignos que se originan en las vías biliares pueden proceder:

1. De la vía biliar intra-hepática (C-22)
2. De la vesícula biliar (C-23)
3. De la vía biliar extra-hepática propiamente dicha (C-24.0)
4. De la ampolla de Vater (ampuloma) (C-24.1)

Las neoplasias de la **Vesícula Biliar** se encuadran bajo otro código internacional de enfermedad (C-23) , por lo que **NO VAN A SER OBJETO DE NUESTRO ESTUDIO**.

Las neoplasias de la **Vía Biliar Intrahepática** , se estudian junto con los Tumores hepáticos bajo otro código internacional de enfermedad (C-22), por lo que **NO VAN A SER OBJETO DE NUESTRO ESTUDIO**.

Los tumores de la ampolla de Vater constituyen parte de la vía biliar extra-hepática y se reflejan en los estudios y estadísticas como parte de la vía biliar extra-hepática y se incluirán en nuestro estudio. (C-24.1)

Las vías biliares extrahepáticas propiamente dichas, y de las que van a tratar nuestro estudio son: -Conducto biliar hepático derecho (C24-0)

- Conducto biliar hepático izquierdo (C24-0)

- Confluente de ambos conductos hepáticos (C24-0)

- Conducto biliar hepático común	(C24-0)
- Conducto biliar cístico	(C24-0)
- Colédoco	(C24-0)
- Vías biliares SAI	(C24-0)
- Esfínter de Oddi y Ampolla de Vater	(C24-1)
- Lesión de sitios contiguos de Vía biliar	(C24-8)
- Vías biliares, parte no especificada	(C24-9)

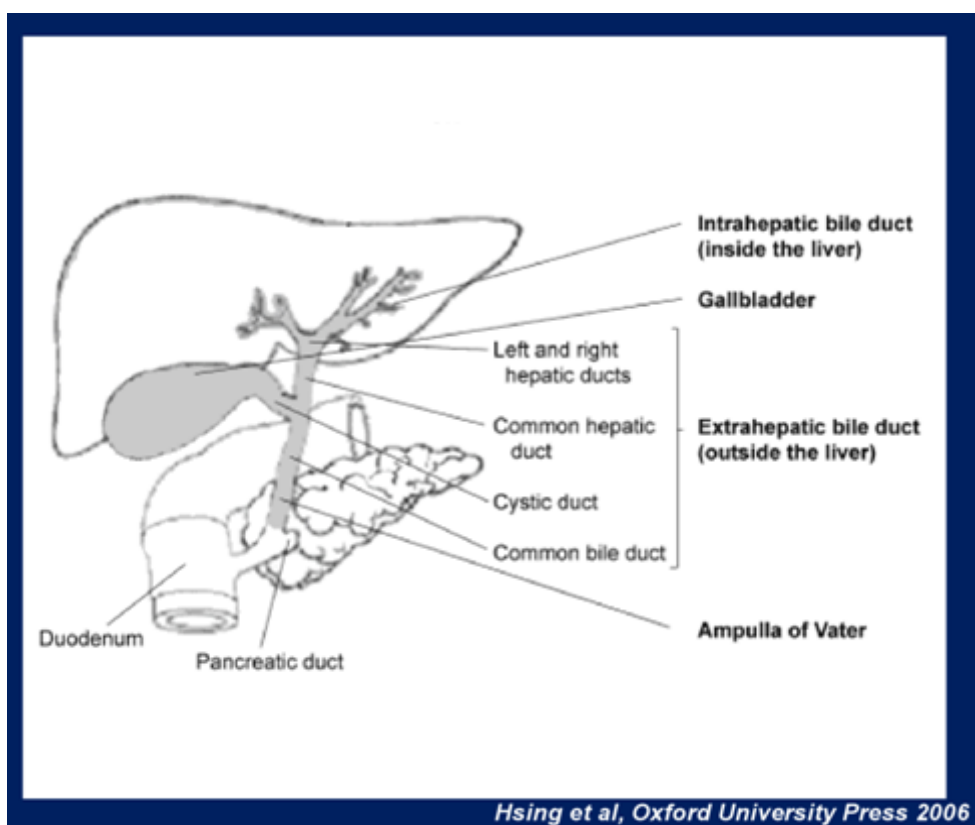


Figura 3. Anatomía del tracto biliar

El cáncer que se origina en las vías biliares extra-hepáticas, es una enfermedad poco común, que se puede curar con tratamiento quirúrgico en menos de 10 % de los casos. Presenta una importante morbi-mortalidad quirúrgica y perioperatoria.

El pronóstico depende en parte de la ubicación anatómica del tumor, lo cual afecta a la posibilidad de ser resecado. Los carcinomas biliares son tumores malignos infrecuentes, pero no excepcionales, cuyo pronóstico ha sido tradicionalmente ominoso a corto plazo por un doble motivo: su carácter clínicamente silencioso hasta fases avanzadas de invasión tumoral y su extensa invasión local en áreas de difícil abordaje quirúrgico, como el hilio hepático y la zona pancreático-duodenal, con gran cantidad de nódulos linfoides interconexionados, Blechacz⁴⁸

En 1889, Musser publicó 18 casos de cáncer primario de la vía biliar extrahepática, los tumores malignos de las vías biliares intrahepáticas y perihiliar fueron descritos de manera más reciente; Altemeier comunicó 3 casos en 1957 y Klatskin publicó 13 casos de cánceres de la bifurcación del conducto hepático en 1965. National Cancer Institute ^{49, 50, 51},

Si dividimos la vía biliar en 3 tercios, el 55% de los tumores biliares involucran al tercio superior, el 15% al medio, el 20% al inferior y un 10% es difuso.

La mortalidad se relaciona con el grado de diseminación tumoral loco-regional. La incidencia de invasión local y metástasis loco-regionales y a distancia, además de otras circunstancias tiene importancia el hecho anatómico de la **ausencia de muscularis mucosae y de una submucosa prácticamente inexistente en la vía biliar**; esto condiciona que en el momento del diagnóstico el tumor se encuentre generalmente localmente avanzado.

C.2. CLASIFICACIÓN ANATÓMICA

Los tumores de las vías biliares pueden clasificarse en intra-hepáticos (aproximadamente 15%), peri-hiliares (60%) y distales (25%). Un colangiocarcinoma que compromete la bifurcación del conducto hepático común se conocen también como tumor de Klatskin ⁵².

Los cánceres peri-hiliares se dividen a su vez según la clasificación de Bismuth-Corlette (ver figura):

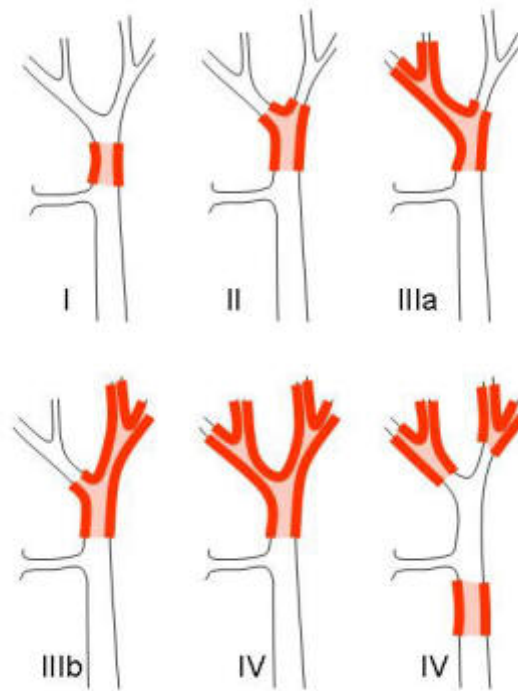


Figura 4. Clasificación de Bismuth para colangiocarcinomas peri-hiliares.

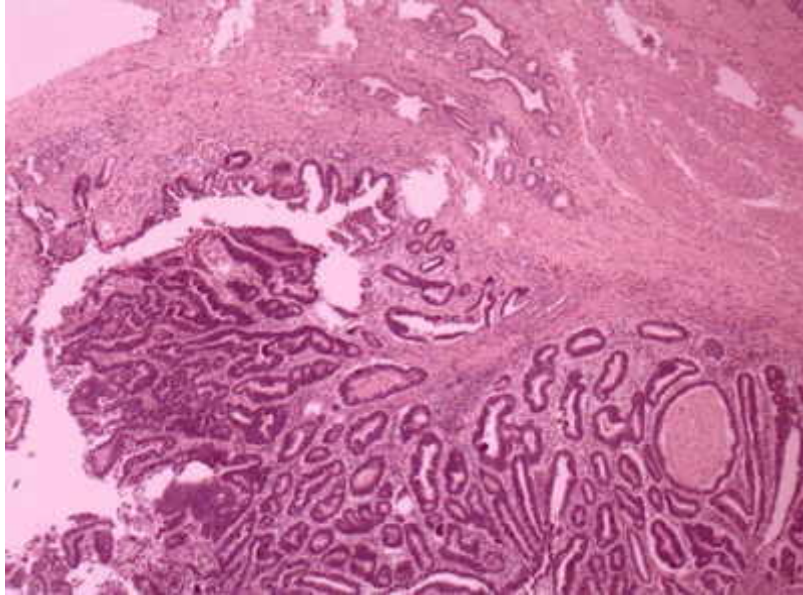
- **Tipo I:** Tumores distales a la confluencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo.
- **Tipo II:** Tumores que comprometen la confluencia.
- **Tipo III:** Tumores que invaden la confluencia y el conducto hepático derecho (IIIa) o izquierdo (IIIb).
- **Tipo IV:** Tumores multicéntricos o que comprometen ambos conductos hepáticos.

Habitualmente se suele usar indistintamente el término COLANGIOCARCINOMA y TUMOR MALIGNO DE LA VIA BILIAR, aunque no constituyan diagnósticos histológicos.

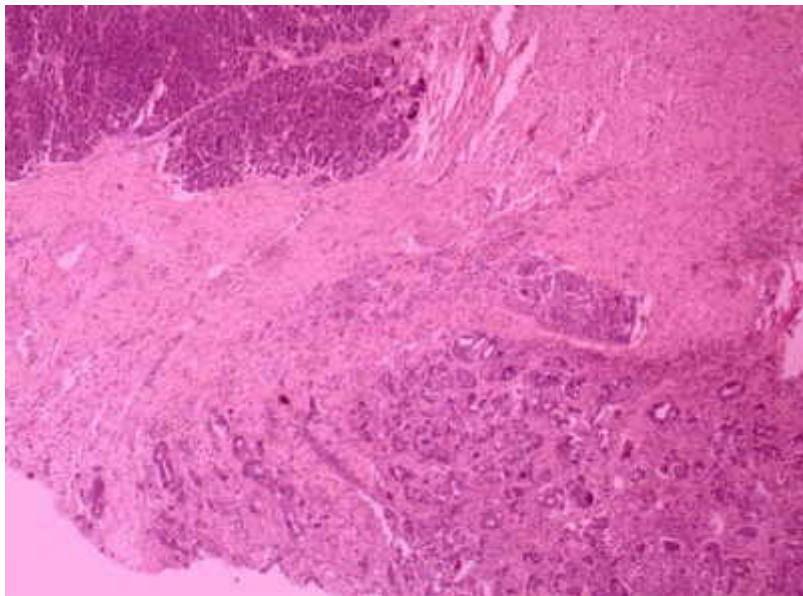
C.3 HISTOLOGIA

Las neoplasias malignas de la vía biliar se han denominado clásicamente "Colangiocarcinomas", pero desde el punto de vista Histológico son ADENOCARCINOMAS, por su constitución anatomopatológica consistente en túbulos y acinos encuadrados en un estroma desmoplásico o trabecular. Sus células típicamente expresan *Citoqueratina 7 y 19*, y *antígeno de la membrana*

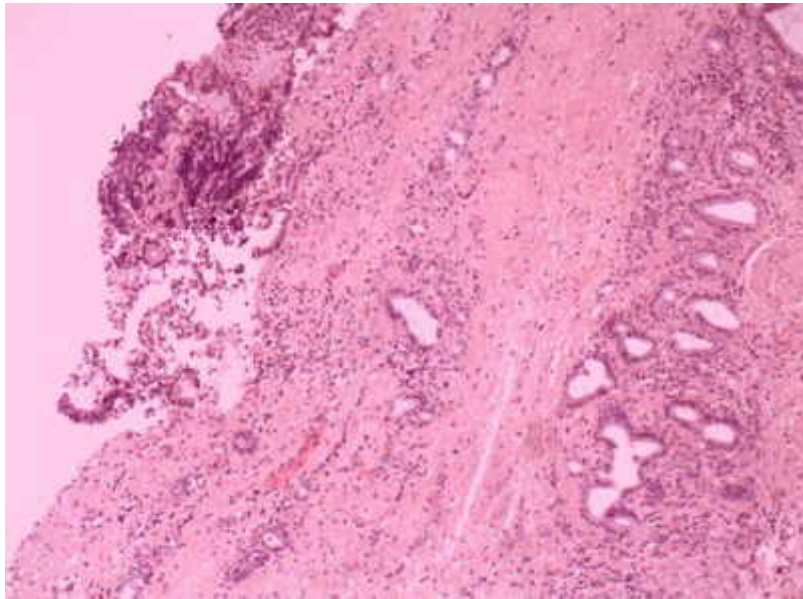
epitelial, *BER EP-4*, y reaccionan positivamente al ACE. La ausencia de una membrana con receptores ACE policlonales o antígeno hepatocitario lo diferencia del Hepatocarcinoma.



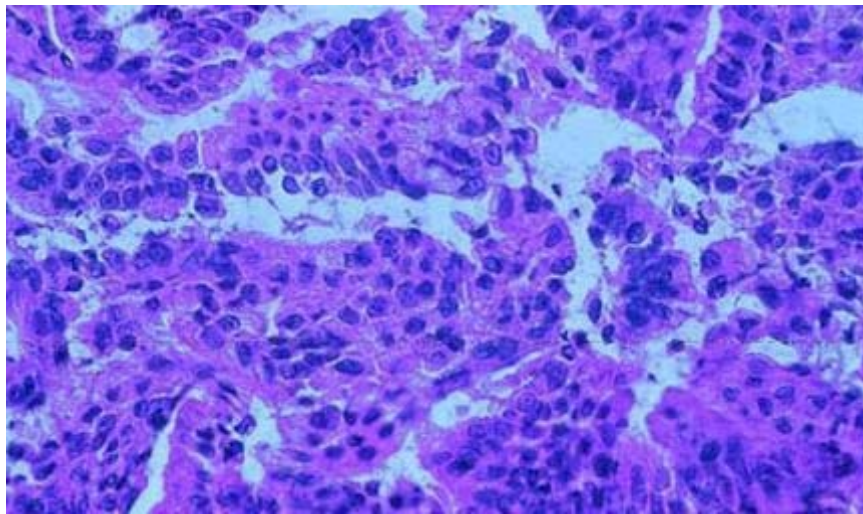
Microfotografía 1. Aspecto tubulo-papilar de neoplasia colangiolar invadiendo y sustituyendo el tejido ampular



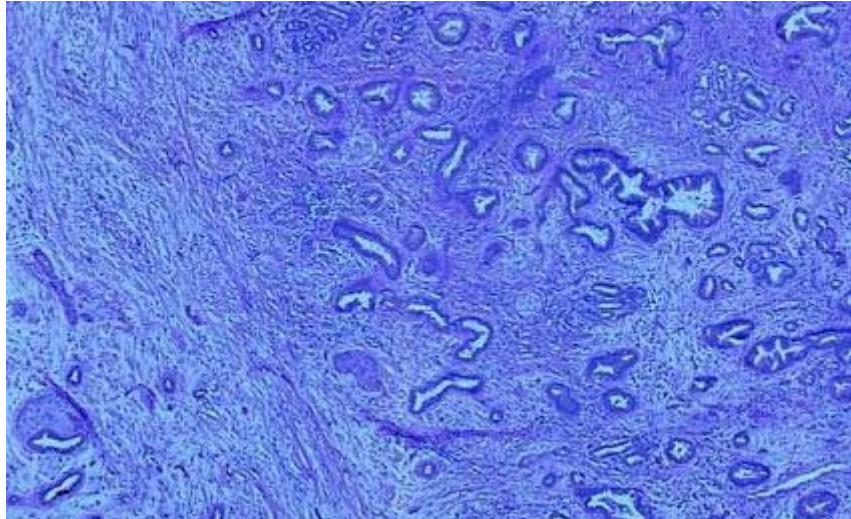
Microfotografía 2. Detalle panorámico de invasión tumoral a la cabeza del páncreas en la esquina superior y al duodeno periampular en la parte inferior derecha



Microfotografía 3. Parte distal del conducto colédoco que presenta proliferación neoplásica de glándulas pequeñas en la pared y se ve el compromiso de la mucosa en el lado izquierdo



Microfotografía 4. Esta microfotografía muestra un colangiocarcinoma papilar. Adenocarcinomas con rasgos sumamente papilares suelen tener este patrón histológico. En comparación, los tumores con características sumamente difuso o nodular con más frecuencia muestran los hallazgos histológicos de fibrosis. Los tumores papilares tienden a tener un mejor pronóstico. Sin embargo, la forma papilar puede ser muy difícil de erradicar, y es a menudo letal



Microfotografía 5. Esta microfotografía muestra un colangiocarcinoma moderadamente diferenciado con invasión neural (inferior izquierda). Los adenocarcinomas representan más del 95% de los cánceres del conducto biliar y el rango de bien a las variedades poco diferenciadas. La determinación patológica de los tumores malignos en el adenocarcinoma bien diferenciado de la vía biliar es a menudo difícil. En los últimos años, los aspectos biológicos de inmunohistoquímica y molecular de estos tumores han ayudado a establecer un diagnóstico. La mayoría de estos tumores se tiñen positivamente para el antígeno carcinoembrionario y para el antígeno CA 19-9 .

C.4 CLASIFICACIÓN CELULAR

El término colangiocarcinoma se usa a veces para referirse a cualquier cáncer primario del sistema biliar; sin embargo, su uso está restringido con frecuencia a tumores intrahepáticos y, por lo tanto, no se incluye en este sumario. Los adenocarcinomas constituyen el tipo más común de **cáncer de las vías biliares extra-hepáticas**. Los tipos histológicos se enumeran a continuación: ⁵³

- Carcinoma *in situ*. (actualmente reservado para otros órganos)
- Adenocarcinoma, no especificado de otra forma (NOS). (SAI)
- Adenocarcinoma, tipo intestinal.
- Adenocarcinoma mucinoso.
- Adenocarcinoma de células claras.
- Carcinoma de células en anillo de sello.
- Carcinoma adenoescamoso.
- Carcinoma de células escamosas.

- Carcinoma de células pequeñas (células en avena).
- Carcinoma no diferenciado.
- Fusiforme y tipo de células grandes.
- Tipos de células pequeñas.
- Papilomatosis.
- Carcinoma papilar, no infiltrante.
- Carcinoma papilar, infiltrante.
- Carcinoma, NOS.

Los tumores mesenquimatosos malignos, aunque poco comunes, son los siguientes:

- Rabdomiosarcoma embrional.
- Leiomiosarcoma.
- Histiocitoma fibroso maligno.

Los tumores malignos de la vía biliar pueden tener origen epitelial o mesenquimatoso, pero mayoritariamente son epiteliales y concretamente **adenocarcinomas**, Albores-Saavedra J. et al ⁵⁴, Henson DE, et al ⁵⁵.

En relación a su forma de crecimiento y el grado de diferenciación celular, se distinguen 4 tipos fundamentales: papilar, esclerosante, nodular y difuso.

En relación con su topografía, podemos diferenciar 3 tipos:

- 1.- Los que se localizan en la placa hiliar (intrahepático/extrahepático)
- 2.- Los que se sitúan en el confluente de ambos (2) conductos hepáticos (tumor de Klatskin)
- 3.- Los que se sitúan en el conducto hepático común, colédoco, cístico, colédoco intrapancreático, y ampolla de Váter.

C.5 COLANGIOCARCINOMA INTRAHEPÁTICO

_C.5.1 MACROSCOPIA

Adquieren forma nodular, aunque en ocasiones puede ser multinodular. Color blanco-grisáceo, consistencia dura, poco vascularizados. Con poca invasión vascular, presentan frecuentemente necrosis tumoral en su seno.

C.5.2 MICROSCOPÍA

Como el resto de los adenocarcinomas, presentan estructuras acinares o tubulares, bien diferenciadas, no productoras de bilis pero si de moco (carcinoma mucinoso). En ocasiones es difícil diferenciar un colangiocarcinoma de un epitelio biliar reactivo (secundario por ejemplo, a obstrucciones biliares). En éstas situaciones la variación del tamaño nuclear, las inclusiones citoplasmáticas o la reacción positiva para CEA pueden ser determinantes.

C.6 COLANGIOCARCINOMA EXTRAHEPÁTICO

C.6.1 MACROSCOPIA

Se puede presentar bajo 3 formas:

a.- Papilar: Es una lesión de aspecto polipoide, que crece en la luz del conducto biliar.

b.- Nodular

c.- Difuso: da lugar a estenosis del conducto biliar a expensas de su luz, adoptando la forma de un tubo rígido con tendencia a la extensión longitudinal, tomando la vía biliar el aspecto de una "Colangitis Esclerosante", con la que hay que hacer el diagnostico diferencial.

C.6.2 MICROSCOPIA

Microscópicamente éste tumor se asocia a inflamación y fibrosis en grado variable. Un tipo histológico frecuente en la localización extrahepática es el "papilar invasivo".

Papilar invasivo.-

Muestra diferencias morfológicas con el frecuente adenocarcinoma, fundamentalmente, diferencias inmunohistoquímicas, clínicas, y de pronóstico comparado con el colangiocarcinoma clásico. Son frecuentemente la invasión perineural y la invasión de los linfáticos constantes en éste tipo de tumor lo que le confieren un factor de mal pronóstico en el análisis univariable.

DIAGNÓSTICO

CLINICA DE LAS LESIONES NEOPLASICAS DE LAS VIAS BILIARES

La semiología del tumor maligno de las vías biliares, podemos clasificarlo , en relación a su origen anatómico en Tumor Maligno Biliar Intrahepático, y Tumor Maligno Biliar Extrahepático (dentro del cual estaría el ampullar). Nakeeb A . et al ⁵⁶, Eckel F et al ⁵⁷.

1.- La semiología del Tumor Maligno Biliar Intrahepático se asemeja al propio del Hepatocarcinoma, de hecho en la clasificación internacional del enfermedades son entidades que se encuentran incluidas en el mismo epígrafe, y tan solo se diferencian del origen celular del tumor. Su clínica se expresaría como tumoración palpable en hipocondrio derecho, dolor epigástrico y/o en hipocondrio derecho, y perdida ponderal. La ictericia aparece en tan solo el 24% de los casos. El diagnóstico suele ser tardío, las metástasis intrahepáticas son muy frecuentes, y por vía linfática a otras estructuras vecinas. NO VAMOS A OCUPARNOS DEL MISMO, POR SER TRATADO EN TODOS LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS JUNTO AL HEPATOCARCINOMA.

2.- La clínica del Tumor Maligno Biliar EXTRAHEPÁTICO, es común a la de cualquier origen, desde los conductos biliares hepáticos izquierdo y derecho, al hepático común, al colédoco, el cístico, el tumor ampullar. Esta clínica está caracterizada por ictericia en más de 90% de los casos, y tan solo en menos del 30% de ellos dolor en el hipocondrio derecho, fiebre, perdida ponderal y prurito.

Hemos de decir que en los primeros momentos de inicio tumoral, la clínica puede ser totalmente ausente o asintomático, y en cuanto su crecimiento dificulta el drenaje o paso de la bilis, se expresará como un típico patrón colostático.

Los datos de significación en los análisis clínicos son :

-Patrón colostático: ELEVACION de la Bilirrubina, junto con las enzimas de colostasis: Fosfatasa alcalina, GGT; y en relación al daño hepático causado por la citolisis, elevación de GOT(ASAT) y GPT(ALAT).

MARCADORES TUMORALES:

La transformación celular maligna suministra numerosos productos anormales segregados a la bilis o al suero. Se han identificado una larga lista de potenciales marcadores del cáncer de vías biliares. Piet et al⁵⁸.

CA19.9: mayor de 100 u/ml. (0-40), presenta una sensibilidad de 89% y una especificidad de 86% para la detección de colangiocarcinoma en pacientes con colangitis esclerosante primaria. Es en ésta enfermedad donde se ha encontrado mayor rentabilidad diagnóstica combinando sus niveles con los del CEA en la fórmula:

$CA19.9 + [CEA \times 40] > 400$ es diagnóstico de colangiocarcinoma en pacientes con colangitis esclerosante primaria con una sensibilidad del 66%, y una especificidad del 100%.

CEA: se encuentra elevado en carcinomas digestivos en general y hepáticos. Junto con el CA 19.9, presenta una buena relación con la presentación de carcinomas de vías biliares; pero sobre todo para el control evolutivo y la detección de recidivas después del tratamiento. También se combinan varias determinaciones CEA, CA 19-9, CA-125, con intención discriminativa para el colangiocarcinoma, Ker CG et al^{59, 60}.

Bhargava et al⁶¹ valora el **CA-125** en suero encontrando una alta sensibilidad tanto en tumores primarios como en enfermedad tumoral avanzada.

James S. et al⁶² han llamado la atención sobre la marcada elevación de **la INTERLEUKINA-6** en el suero de pacientes con colangiocarcinoma, encontrando una correlación entre los niveles de la misma y la situación antes y después de la resección quirúrgica, pudiendo convertirse en un marcador tumoral de importancia clínica. Igual concepto mantiene Goydos JS et al⁶², al afirmar el valor de los niveles de INTERLEUKINA-6 en el diagnóstico de los tumores malignos de las vías biliares.

Kawin et al⁶³, encuentran elevados, en el suero de pacientes con tumor maligno de las vías biliares **MMP-7 Y MMP-9** (matrix metaloproteinasas), de forma discriminante para discernir si se trata de un tumor maligno o una estenosis

benigna, con mayor capacidad diagnóstica, sobre todo la MMP-7, que la combinación del CEA y CA.19.9.

El estudio analítico debe ser completo, pero nosotros solamente nos vamos a referir a los signos clínicos, analíticos, y de imagen que resulten significativos en éste tipo de tumores, y no relataremos todas las pruebas de las que se obtendrán resultados normales en la mayoría de los casos.

TÉCNICAS ANALÍTICAS

Nuevos biomarcadores se están validando para la diferenciación del cáncer de vías biliares como : Actina-1; Actina-4; Proteína DJ-1 y Catepsina-B, Kawase et al ⁶⁴ , han sido estudiadas en bilis de tumores malignos encontrando que la expresión de éstas proteínas es elevada en caso de carcinoma de vías biliares en comparación con los dosis en células normales de las vías biliares.

TÉCNICAS DE IMAGEN:

1-Ultrasonidos (ECOGRAFIA): Se usa como primera exploración, la dilatación del árbol biliar intra-hepático, con vesícula biliar colapsada o normal, y la cabeza de páncreas por lo general normal; o la dilatación de la vía biliar extra-hepática con o sin otros hallazgos, es frecuente en éste tipo de tumores, según Smits Nj, et al ⁶⁵

2-Ultrasonidos doppler (ECODOPPLER): Se usa para buscar implicación del tumor en el eje esplenoportal o mesentérico. Detección de trombosis portal.

3-TAC Helicoidal con contraste: con cortes de 5 mm. permite evaluar la implicación vascular y la posible presencia de metástasis, Tillich M et al ⁶⁶, Freeny PC et al ⁶⁷.

4-Colangio-resonancia (Colangio-RNM): Presenta la mayor seguridad, especificidad y sensibilidad en el estudio de las neoplasias de la vía biliar, detectando no solo la lesión en sí, sino la dilatación y todo el mapa del árbol biliar. Manfredi R., et al ⁶⁸, Fulcher AS et al ⁶⁹. Jim MJ ⁷⁰, Tani K et al ⁷¹, Kim HJ et al ⁷².

5-Colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP): Su uso debe reservarse para actitud terapéutica además de diagnóstica, como también para obtener muestras citológicas (biopsias, cepillado), o colocación de prótesis

descompresivas temporales o definitivas en medicina paliativa. Coelho-Prabhu N, et al ⁷³ . La colangiografía transparieto-hepática, nos permite en dilatación de la vía biliar intra-hepática acceder al árbol biliar obteniendo su mapa y poder colocar drenajes o prótesis en las zonas estenosadas del mismo.

6-Arteriografía: poco usada.

7- Ultrasonografía Endoscópica (ECOENDOSCOPIA): Se va revelando como una de las técnicas más útiles en el estudio de los tumores de la vía biliar y pancreáticos, tanto la endoluminal como con acceso laparoscópico, Van Delden OM et al ⁷⁴.

8-Tomografía por emisión de positrones (PET): orienta sobre el caracter maligno de la lesión, Delbeke D, et al ⁷⁵; Keiding S et al ⁷⁶, Kitamura K et al ⁷⁷ . Se usa también combinado con el TAC en la exploración PET-TAC.

9 -Ultrasonografía intraductal endoscópica, Itoh A, et al ⁷⁸.

10-Colangioscopia percutanea flexible, Nimura Y et al ⁷⁹ ; y ligandos radiomarcados.

11-Espectrofotometria de absorción atomica en bilis (SELDI-TOF), mejorada superficie por laser desorción/ionización tiempo de vuelo. Son avances en proteómica que nos permiten distinguir en estudios realizados en bilis, la diferencias entre estenosis benignas y malignas(el 15% de las resecciones con intención curativa de estenosis supuestamente malignas son benignas, sufriendo el paciente una resección excesiva).La presencia de picos específicos y prominentes entre 7.5 y 13.5 kDa, nos permiten reconocer el 90% de los casos de malignidad.

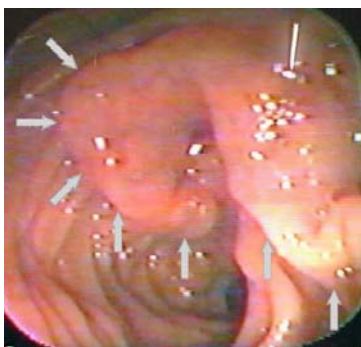


Figura 5. Cáncer de la ampolla de Váter, visto por panendoscopia oral

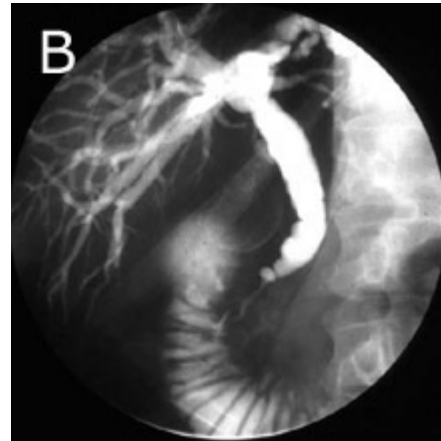


Figura 6. Colangiografía transperietohepática, con dilatación del colédoco y vía biliar intrahepática con estenosis filiforme del colédoco distal por cáncer de vías biliares extra-hepáticas.

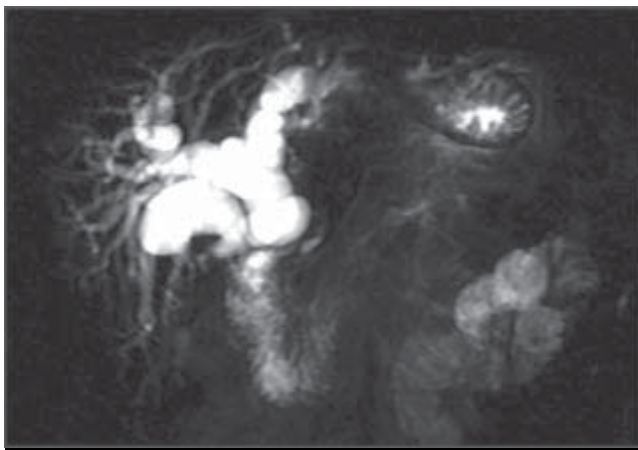


Figura 7. Colangio-RNM con dilatación de los conductos hepáticos, y del colédoco proximal y medio por una neoplasia de vías biliares, en colédoco distal con interrupción brusca de su calibre por obstrucción.



Figura 8. Ecografía(ultrasonografía) hepática que revela importante dilatación de la vía biliar intra-hepática por tumor maligno de la vía biliar extra-hepática (cáncer).



Figura 9. ERCP con estenosis neoplásica en la confluencia de los conductos biliares hepáticos para constituir el conducto hepático común (Tumor de Klatskin).

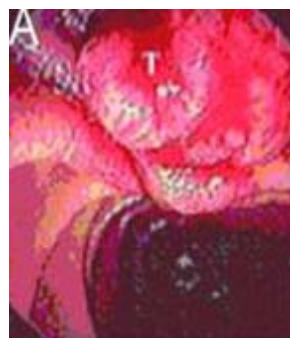


Figura 10. Imagen endoscópica de tumor de la vía biliar que infiltra la papila de Vater.



Figura 11. Imagen de ERCP con estenosis del colédoco terminal por el tumor de vías viliares y ampolla de Vater de la imagen 5A.

TÉCNICAS CITOLÓGICAS

A demás de todas las técnicas de citología convencional, Desai LA et al ⁸⁰ , Furmanczyk PS et al ⁸¹ ; Mansfield JC et al ⁸²; se ha mostrado sumamente útil la HIBRIDACION FLUORESCENTE IN SITU (FISH); éste examen detecta células malignas mediante sondas de color, visibles con un microscopio fluorescente, dado que las células malignas contienen una cantidad anormal de ADN, al realizar en examen de hibridación fluorescente in situ, dichas células muestran más copias de las sondas que las células normales. El equipo de investigación de la Clínica Mayo descubrió que al combinar la citología con el examen FISH la tasa de detección de cáncer de vías biliares ascendía del 20 al 43%, por lo que resulta una técnica muy prometedora.

Detección de CLAUDINA -4 , son moléculas de adhesión celular, que juegan un importante papel en la carcinogénesis, su detección por inmunohistoquímica revela un importante incremento en la membrana de las células del colangiocarcinoma, que también se puede detectar mediante escaneado con microscopía láser confocal en su localización subcelular.

Determinación por inmunohistoquímica de (GalNac-T3) N polipeptidotransferasa acetyl galactosaminyl-3, ofrece la correlación con carcinomas no invasivos y asociados a una significativamente menor metástasis en ganglios linfáticos regionales. Inoue et al ⁸³.

Determinación del tipo de mucina en las vías biliares, bien por aspirado, o por estudio de la pieza de exéresis. La expresión de MUC6 se detecta en el colangiocarcinoma bien diferenciado, y la positividad para MUC1 se encuentra estadísticamente significativa para colangiocarcinomas pobremente diferenciados, según Park ⁸⁴ , siendo la expresión de MUC1 la más relacionada con la progresión del colangiocarcinoma.

Yuichiro et al ⁸⁵ , estudian con inmuno-histoquímica mediante anticuerpos monoclonales contra la citoqueratina 8 y 18 los ganglios linfáticos histológicamente negativos para metástasis, encontrando en un 24,4% micrometástasis; aún así , esto no afecta a la supervivencia tanto si son detectadas como si no, micrometástasis.

TÉCNICA ENDOSCOPICA

Además de la ya mencionada ERCP y las ECO-ENDOSCOPIAS, para el estudio y diagnóstico de las neoplasias de la ampolla de Vater resulta muy útil la Video-fibropanendoscopia oral, por la que se visualiza todo el tramo digestivo superior y la "Papila" con posibilidad de biopsias de la misma, bien con endoscopio de visión frontal o mejor con el de visión lateral.

TRATAMIENTO

Lo más importante, en general, para el tratamiento de los tumores malignos es la prevención de los mismos, pero una vez que se han producido, el diagnóstico lo más precoz posible. Cuanto más temprano se éste, más pequeño será el tumor, con menor posibilidad de propagación, y por lo tanto con mayores posibilidades de éxito en su tratamiento. Debido a lo desconocido actualmente de su biología, en muchos casos no se habla de curación, sino de remisión o de años de sobrevida sin reaparición de la lesión. En muchos de los tumores tratados una barrera temporal significativa traspasada son los 5 años, por lo que se habla de éxito en el tratamiento de los tumores en éste plazo.

Los métodos fundamentalmente más utilizados de tratamiento del cáncer son la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, con sus distintas variedades y otras técnicas tanto instrumentales como farmacológicas o biológicas.

Se considera la CIRUGÍA como la opción que consigue la ablación total o parcial de un tumor y de ciertas estructuras cercanas o no, relacionados con él. La RADIOTERAPIA es la terapéutica que persigue la destrucción de las células cancerosas por medio de radiaciones de alta energía. La quimioterapia, en general, procura la destrucción de las células neoplásicas, impedir el desarrollo y propagación de las mismas mediante fármacos sintéticos, biológicos, inmunológicos, etc.

El cáncer que se origina en las vías biliares extrahepáticas es una enfermedad poco común, curable con cirugía en menos del 10% de los casos. El

pronóstico depende, en parte, de la ubicación anatómica del tumor lo que afecta a la posibilidad de ser resecado. La resección total es posible en el 25-30% de las lesiones que se originan en la vía biliar distal, una tasa de posibilidad de resección claramente mejor que la de las lesiones que ocurren en sitios más proximales.

Los síntomas más comunes causados por el cáncer de las vías biliares extrahepáticas, son ictericia, dolor, fiebre y prurito. En la mayoría de los pacientes el tumor no puede ser extraído totalmente mediante cirugía y es incurable. Muchos casos son cánceres multifocales y la invasión perineural tiene un impacto negativo en la supervivencia.

Desde un punto de vista clínico y práctico, los cánceres de las vías biliares extrahepáticas pueden ser considerados LOCALIZADOS (resecables) o IRRESECABLES (REGIONALES Y DISEMINADOS). Esto tiene una importancia pronóstica obvia.

CANCER DE LAS VIAS BILIARES EXTRAHEPATICAS LOCALIZADO

Estos casos son los que el tumor puede ser extirpado completamente con el tratamiento quirúrgico, representan una minoría muy pequeña de casos, son generalmente lesiones de las vías biliares distales comunes que pueden lograr una tasa de supervivencia a los 5 años, aún así pequeña.

1.- TRATAMIENTO QUIRURGICO

La cirugía continua siendo la única opción curativa para los pacientes con cáncer de vías biliares extrahepáticas. La resección radical persigue la ausencia de tumor residual tras la resección quirúrgica, y en función del resultado se han establecido 3 categorías:

R-0: Ausencia de tumor residual micro y macroscópico (posible en el 20-50%)

R-1: Presencia de tumor residual microscópico

R-2: Presencia de tumor residual macroscópico.

A.- Tratamiento quirúrgico con intención curativa

a) Determinantes de irresecabilidad:

a-1- Extensión tumoral al árbol biliar, invasión vascular, atrofia lobar y enfermedad metastásica.

a-2- Estado nutricional y función hepática.(mala situación general del paciente)

a-3- Factores de riesgo (la edad NO LO ES).

Al estadiar preoperatoriamente al paciente cerca de 2/3 de los mismos con neoplasia proximal se considerarán operables.

La existencia de éstos 3 factores : ictericia, aumento del C.A. 19.9, y TAC con invasión portal o existencia de nódulos linfáticos positivos, predice en un 90% la irresecabilidad, Shukia PJ et al ⁸⁶ .

b) Contraindicaciones de la cirugía exerética curativa.

b-1- Extensión extrahepática o metástasis hepáticas bilobares

b-2- Extensión bilobar proximal intraparenquimatosa en la colangiografía

b-3- Invasión de vasos hiliares mayores (arteria hepática o vena porta) por el tumor o la oclusión de los mismos.

Objetivo: Extirpación completa del tumor con márgenes libres mayores de 5 mm.

Opciones técnicas según la localización tumoral y su estadificación

Tumor intrahepático:

-Segmentectomías

-Lobectomías

Tumor hilar: según clasificación topográfica de Bismuth-Corlette

TIPO	CARACTERISTICAS
I	Tumor en conducto hepático común
II	Tumor en bifurcación de los conductos hepáticos
III-a	Tumor en conducto hepático derecho

III-b	Tumor en conducto hepático izquierdo
IV	Tumor en ambos conductos hepáticos

Conducta ^{87,88}

I y II .- Resección en bloque de conductos extrahepáticos y vesícula con linfadenectomía regional + hepaticoyeyunostomía.

III .- Hepatectomía derecha o izquierda

IV .- Hepatectomía derecha o izquierda ampliadas

II + IV .- + Resección del subsegmento Iº.

Un problema importante en el tratamiento del colangiocarcinoma hiliar es la "sobrestimación de la extensión tumoral preoperatoria" que llega al 30%, con una "infraestimación" del 10% , Abdalla EK, et al. ⁸⁹

Colangiocarcinoma Periampular.

Duodenopancreatectomía cefálica (Whipple)

Colangiocarcinoma Extrahepático (La resección completa es la única opción potencialmente curativa)

- **Tumores del conducto biliar proximal**

Resección de la vía biliar con un margen hepático en los conductos lobares y segmentarios y reconstrucción con hepaticoyeyunostomía en Y de Roux, con o sin tutores.

Intrahepatico-ducto-yeyunostomía con Hepatectomía parcial. (Nimura Y. et al ⁹⁰) (Dinant S. et al ⁹¹)

Intrahepatico-ducto-yeyunostomía izquierda.

- **Tumores de la parte media del conducto hepático común**

Resección de la vía biliar tumoral con bordes libres, disección ganglionar, cierre del extremo distal y anastomosis del proximal a asa yeyunal en Y de Roux.

- **Tumores de la vía biliar distal**

con menos diseminación a ganglios adyacentes y permitiendo bordes de resección libres, por lo que sus índices de sobrevida son mejores.

La resecabilidad se determinará durante la intervención mediante la exploración cuidadosa de implantes peritoneales, metástasis hepáticas o extensión a ganglios regionales. Se precisará cuidadosamente la extensión del tumor a lo largo del conducto biliar.

La supervivencia a los 5 años de los pacientes con Cáncer de vías biliares a los que se les realiza CIRUGIA RADICAL CURATIVA adecuada en función de su estado tumoral se sitúa entre el 14% y el 20% Hadian et al ⁹²

El Factor pronóstico más importante para conseguir una supervivencia prolongada es la RADICALIDAD de la resección quirúrgica, siendo otros factores : la ausencia de afectación ganglionar, el grado de infiltración parietal, el estadio TNM, el grado histológico de diferenciación tumoral, y diagnóstico postoperatorio de Cáncer de vía biliar incidental ,o no.

La morbilidad de la cirugía con intención curativa oscila entre 5% y 54%, por lo que no es desdeñable.

La mortalidad de éste tipo de cirugía es del 0-21%.
En muchos casos se aplica un trasplante hepático como mejor medida terapéutica Robles R. et al ⁹³.

Las complicaciones más frecuentes son : fistulas biliares, insuficiencia hepática, absceso intrabdominal, e insuficiencia respiratoria.

2. TRATAMIENTO RADIOTERAPICO.

No se usa solo en tratamientos con intención curativa, se utiliza como complemento al tratamiento quirúrgico radical. Oh D, et al ⁹⁴, Pitt HA et al ⁹⁵.

- a.- Radioterapia de haz externo junto con resección quirúrgica.
- b.- Radioterapia intraoperatoria (stent biliares con Iridio (I^{192}), radio, o Cobalto (Co^{60}).
- c.- Radio-inmunoterapia: Iodo (I^{131}) anti CEA.; o partículas cargadas con radiación.

3.-QUIMIOTERAPIA.

No se usa solo en tratamientos con intención curativa, se utiliza como complemento al tratamiento quirúrgico radical. Todoroki T, et al ⁹⁶

4.- TRANSPLANTE HEPATICO ORTOTOPICO.

CANCER DE VIAS BILIARES EXTRAHEPATICAS NO RESECABLE

Se trata de pacientes en los que el tumor de vías biliares extrahepáticas por su extensión o afectación local no puede ser eliminado en su totalidad por el tratamiento quirúrgico. Estos pacientes representan a la mayoría de los pacientes con cáncer de vías biliares. A menudo el tumor invade directamente la vena porta, el hígado, o se extiende a lo largo de las vías biliares comunes a los ganglios linfáticos adyacentes. Resulta poco común la diseminación a otras partes del cuerpo, pero las metástasis intrabdominales, particularmente las peritoneales son muy frecuentes.

1.- Derivaciones del contenido biliar, Taschieri et al ⁹⁷..

a.- Quirúrgicas, Jarnagin WR, et al ⁹⁸.

b.- No quirúrgicas (prótesis) , Dahistrand ⁹⁹



Figura 12. Imagen endoscópica prótesis plástica vía biliar asomando a duodeno.

2.- Radioterapia Paliativa

a.- Externa, González G, D, et al ¹⁰⁰.

b.- Braquiterapia, Foo ML et al ¹⁰¹, Alden ME, et al ¹⁰².

c.- Intraoperatoria

3.- Quimioterapia, Halim A et al ¹⁰³.

4.- Terapia fotodinámica: Sanz -Altamira PM, et al ¹⁰⁴, Otner MA et al ¹⁰⁵, Ortner MA ¹⁰⁶ , (Fotofrin -PDT) es una combinación entre Quimio y radioterapia, en la que se administra un preparado quimioterapico al que se activa mediante una energía fotodinámica laser de 630-nm usando una fibra óptica que administra una luz en dosis de 180 J/cm². El prometedor método suministra un promedio de supervivencia de 683 días con una "mediana" de 546 días, favorable en comparación con "solo quimioterapia" con media de 161 días con una "mediana" de 200 días.

Es tan prometedora dicha técnica que los autores, publican una supervivencia : a los 6 meses del 100%

a los 12 meses del 75%

a los 18 meses del 50%.

5.- Ensayos clínicos: Los pacientes con enfermedad no resecable pueden ser considerados candidatos para su ingreso en protocolos de Ensayos clínicos, que exploran maneras de mejorar los efectos de la Radioterapia con diversos sensibilizadores de radiación como HIPERTERMIA, FÁRMACOS RADIOSENSIBILIZADORES, MEDICAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS; o utilización de quimioterapia oncológica o biológica correspondiente a estudios de Fase I y II. Bien sea solos o en combinación. Los más usados en los ensayos actuales son: fluorouracilo, doxorubicina, mitomicina, gemcitabina, cisplatino.

6.- Algunos grupos han realizado tratamientos de distinto tipo con cierto espíritu experimental en pacientes con tumor irresecable, entre ellos con tratamiento quirúrgico Heimbach JK, et al ¹⁰⁷.

MANEJO DE LOS PACIENTES PARA VALORAR SU POSIBLE RESECABILIDAD

Además de los datos clínicos, analíticos, y de las pruebas de imagen, ya comentadas, para valorar la posibilidad de que el tumor en cuestión sea resecable y poder aplicar los protocolos adecuados se utilizan otras técnicas que aclaran ésta cuestión:

1.- Laparoscopia: para ayuda en la valoración de posibles metástasis, o diseminación peritoneal, que condicione la posible resecabilidad.

2.- Laparotomía Exploradora: En pacientes con expectativas de cirugía radical curativa por resecabilidad, para aclarar la existencia de metástasis o posible resecabilidad definitiva (la mitad de éstos pacientes presentarán evidencia de diseminación intraperitoneal, o la extensión tumoral que afecte a la vena porta, arteria hepática, etc), constituyendo candidatos a tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo o paliativo.

3.- Ultrasonografía intraoperatoria: se puede utilizar combinada a la laparoscopia, o a la laparotomía.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO QUIRURGICO

Tanto el tratamiento quirúrgico radical resectivo, como el tratamiento quirúrgico paliativo conllevan una considerable morbilidad y mortalidad .

a) GENERALES:

- Infarto agudo de miocardio
- Neumonía
- Infecciones locales de la herida quirúrgica
- Trombosis venosa profunda
- Embolismo pulmonar

b) LOCALES:

- Dehiscencia de suturas

- Fistulas biliares o pancreáticas
- Hemorragia postoperatoria.

D. CANCER DE LAS VIAS BILIARES EXTRAHEPÁTICAS

D. 1.- EN EL MUNDO

El cáncer de las vías biliares extra-hepáticas es, en general, menos frecuente que el cáncer de la vesícula biliar, en contraste con el mismo, las tasas de incidencia son mayores entre los hombres que entre las mujeres; aunque hemos de reconocer que existen importantes diferencias entre las distintas zonas geográficas.

La incidencia en hombres varia desde 0,1 a 4,2 /100.000; siendo los lugares con mayor número de casos Daegu, en Korea, y Osaka en Japón .

En las mujeres en todo el mundo las tasas de incidencia se encuentran en cifras menores de 1/100.000, pero en Japón y Korea también son mayores de 2/100.000 habitantes y año, esto es, hablando de cifras medias o globales del país, pues en éstas naciones existen unas importantísimas diferencias de las tasas de incidencia y mortalidad entre sus diferentes zonas geográficas.

El cáncer de la ampolla de Vater es el menos común de los tres subtipos, en todos los lugares, con tasas menores de 1,0, excepto en Korea y en Ecuador. En ambos , hombres y mujeres, se encuentran tasas elevadas en países con incidencia alta de cáncer de vesícula y vías biliares siendo los mayores cifras las de Korea, Japón, Ecuador y Polonia.

Las tasas de incidencia de cáncer de vías biliares de lugar "no especificado" varían internacionalmente, y se comportan como las cifras que afectan al cáncer de vesícula biliar, el más frecuente de todos. Esto ocurre en los registros de cáncer de los países de Colombia, Ecuador, Uruguay, España y Korea, donde más del 80% de los cánceres del tracto biliar representan los tumores de la vía biliar "sin especificar" el lugar de su origen, quizás debido al avanzado estadio tumoral en el momento del diagnóstico.

D.1.1.- ASIA

Constituye especial interés el estudio de las altas tasas de incidencia de cáncer de vías biliares en distintas partes de Asia, como Corea e India.

En Shanghai es importante la alta incidencia de cáncer de vías biliares publicado en los últimos años, tanto por Hsing et al ^{108, 109} , como por Rashid et al ¹¹⁰ , con más de 5/100.000 hab./año.

D.1.2.- ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Desde 1990 la incidencia de cáncer de vías biliares extra-hepáticas en USA ha ido decreciendo, y la tasa de mortalidad se ha reducido más rápido. La incidencia de cáncer de la ampolla de Vater se modifica muy poco en contraste con la disminución de la mortalidad. La incidencia y mortalidad de cáncer de vías biliares no especificado se mantiene bastante constante; de las muertes atribuidas a los distintos lugares biliares ,aparte del cáncer de vesícula, el 60-70% se debieron a cáncer de vías biliares extra-hepáticas, y cerca de 15% al cáncer de la ampolla de Vater , y el resto de los cánceres (15-25%) al lugar no especificado.

Cabe destacar que las tasas de incidencia en los países del Oeste están aumentando para el cáncer de los conductos biliares extra-hepáticos (colangiocarcinoma), así como el carcinoma hepatocelular, en contraste con la tendencia a la baja para cáncer de las vías biliares, puede ser debido a la creciente prevalencia de la hepatitis C y la obesidad. La disminución en el cáncer de vías biliares parece estar relacionado, al menos en parte, al creciente número de colecistectomías. El aumento en las tasas de colecistectomía en los EE.UU. se han documentado en todas las edades , por lo que las tasas de cáncer de trato biliar debería seguir disminuyendo.

Según SEER 2003, estudiando las tasas de incidencia sobre 100.000 habitantes y año, el cáncer de vías biliares extra-hepáticas en hombres blancos se situaba en 0,9, distribuida entre No-hispanos (0,8) e Hispanos (1,1). En hombres negros la tasa de incidencia es 0,8; llamando la atención la alta incidencia de Indios Americanos y Nativos de Alaska que presentan una tasa del 1,9. En los

hombres originarios de Asia y las Islas del Pacífico se sitúa en 1,5/100.000 habitantes/año.

En las mujeres oscila entre 0,6 en mujeres blancas y 0,5 en mujeres negras, llamando nuevamente la atención el 0,9 de mujeres hispanas y especialmente el 1,4 en las mujeres indias y nativas de Alaska.

Las tasas de cáncer de la ampolla de Vater , presentan un comportamiento similar , con cifras de 0,8 en hombres blancos y 0,6 en hombres negros ; siendo los hombres hispanos los que presentan tasas mayores con 1,2 ; superando a los hombres indios- americanos y a los nativos de Alaska o asiático-americanos o de las islas del pacífico con 0,8 y 0,9 respectivamente.

En las mujeres las cifras se comportan de forma similar , teniendo en cuenta las menores tasas en general, con 0,4 para las mujeres blancas, igual para las mujeres negras, y 0,7 para las mujeres hispanas y 0,8 para las mujeres asiáticas o de las islas del pacífico.

En las localizaciones "no determinadas" las cifras son mucho menores oscilando entre 0,1 de los hombres blancos no hispanos y los 0,6 de las mujeres Indio-americanas o nativas de Alaska.

Según Parking et al ¹¹¹ , la distribución en los distintos países y continentes es la de la tabla adjunta:

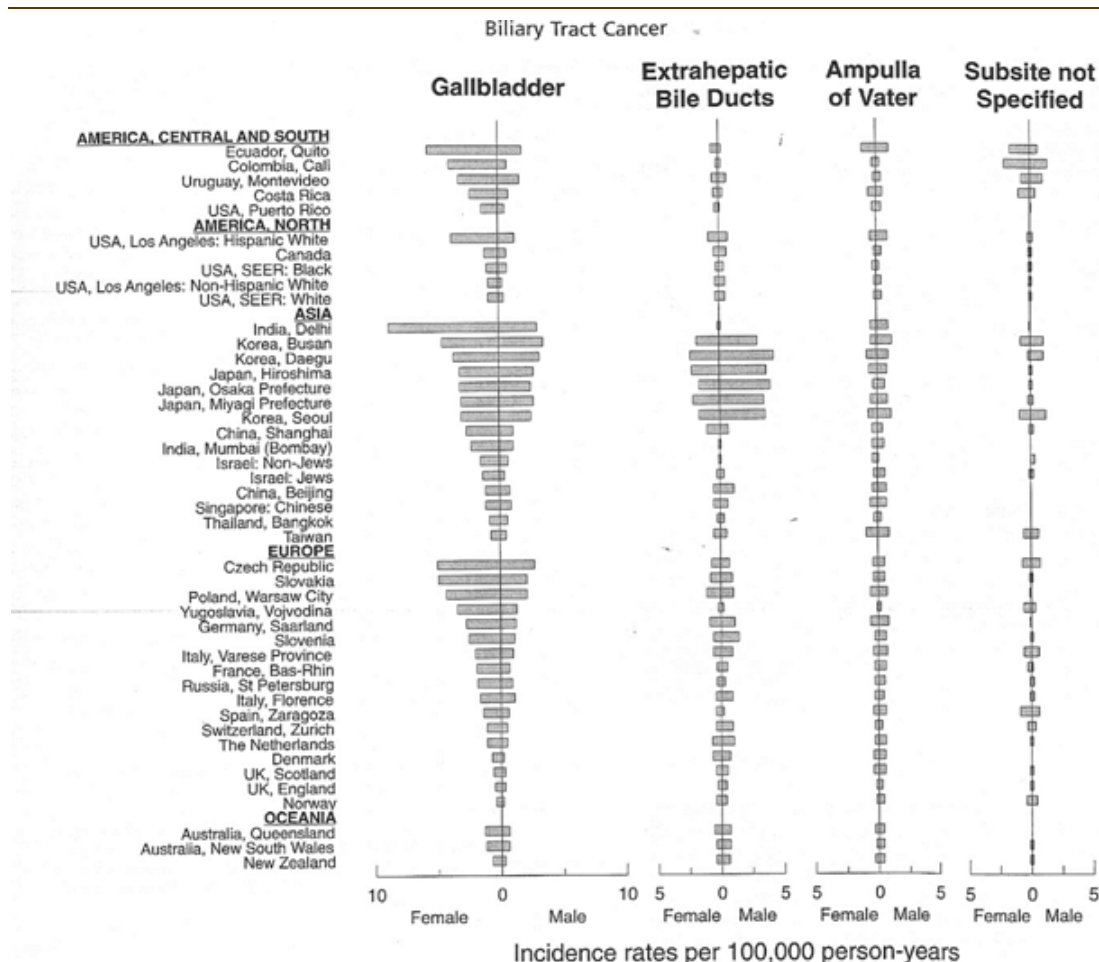


Figura 13. Distribución en países y continentes de neoplasias de vías biliares en ambos sexos.

D.2 CANCER DE VIAS BILIARES EN ESPAÑA

La incidencia del cáncer de vías biliares aumenta con la edad, en cualquier localización, especialmente en edades superiores a 65 años; y con un pico de incidencia entre los 70-75 años.

En nuestro medio, el cáncer de vesícula biliar es predominante en mujeres con una ratio de 2,6 mujeres por cada varón.

Circunscribiéndonos al cáncer de vías biliares extra-hepáticas (**C24.0**) las tasas de incidencia varían desde 0,2 en hombres en Zaragoza hasta 1,1 en Navarra, pasando por 0,7 en Granada y 0,8 en Gerona. En mujeres la variación es menor entre las distintas provincias con tasas de 0,2 en Zaragoza y Asturias, hasta 0,6 en Navarra y 0,5 en Gerona.

En el cáncer de la Ampolla de Vater **(C24.1)** las tasas de incidencia se comportan de forma parecida, pero con menor número de enfermos afectados, oscilan en hombres desde 0,8 en Navarra hasta en 0,1 en Asturias, pasando por el 0,5 en Cuenca y Gerona y el 0,6 en Granada e Islas Canarias. En mujeres también las cifras son menos numerosas, oscilando entre 0,6 en Navarra y Albacete, y el 0,1 de Zaragoza y Gerona.

En relación a las tasas de incidencia de cáncer de vías biliares de localización "no especificada" **(C24.8-9)**, en hombres varían desde 0,8 en Tarragona, hasta 0,1 en Cuenca, pasando por 0,6 en Gerona, y 0,4 en Zaragoza. En mujeres como ocurre con otras localizaciones son menores el número de enfermos afectados en cualquier provincia estudiada, variando desde 0,5 en Tarragona, hasta 0,1 en Navarra, Asturias, Albacete y Cuenca; pasando por 0,4 en Zaragoza, 0,3 en Granada y Murcia, y 0,2 en el País Vasco y Canarias.

E . ETIOLOGÍA

E. 1.- ALTERACIONES CROMOSÓMICAS Y GENÉTICAS.

El DNA humano contiene cerca de 23.000 genes, varios miles de esos genes (3.000-5.000) codifican proteínas involucradas en programas genéticos que están disregulados en el cáncer. Un gen disfuncionante, bien por mutación o distinto tipo de alteraciones del mismo, puede provocar la producción de niveles anormales de una proteína crítica (tanto por exceso como por defecto, mucho o poco); ese gen alterado puede producir una proteína aberrante, distinta a la original que posea una ganancia o pérdida de función; o éste gen alterado o mutado puede provocar la total ausencia de la determinada proteína con pérdida de su funcionalidad.

Por ejemplo la mutación del gen llamado K-ras modifica una pequeña proteína ubicada justamente en la cercanía de la membrana celular e involucrada en el proceso de amplificación de la señal para el crecimiento celular. Esta proteína normalmente trabaja como señal intermediaria en el proceso de transmitir la señal de los distintos factores de crecimiento al núcleo celular para regular la división celular. Cuando el gen K-ras está mutado la proteína

correspondiente se comporta como un interruptor situado en la posición "ON" generando una permanente señal para la división celular. Por eso éste gen activado (o mejor mutado) de ésta manera se denomina ONCOGEN, porque promueve la proliferación celular permanentemente. En contraposición algunos genes contribuyen a frenar el cancer cuando éstos genes se encuentran activados. Este es el caso del **gen Tp-53**, éste gen codifica una proteína que actúa como un freno de emergencia para detener una división o multiplicación celular inapropiada.

Las mutaciones de éste gen (Tp-53) alteran la proteína y su función correspondiente, evitando el efecto de frenado o impedimento a la proliferación celular cuando se precisa.

En la actualidad se han encontrado unos 300 genes con mutaciones en distinta frecuencia en cánceres humanos.

El más estudiado de todos los genes relacionados con el cancer es el Tp-53, que codifica **la proteína p-53**, una proteína supresora tumoral que se encuentra mutada en alrededor de la mitad de los casos de cancer humanos. La IARC tiene recopilados cerca de 24.000 mutaciones detectadas del Tp-53.

Tanta es la importancia de dicho gen que la presencia de dicha mutación (Tp-53) se correlaciona con un pobre pronóstico y una mala respuesta al tratamiento.

La sobre-expresión de la p-53, está asociada también a la reducción de la supervivencia, con independencia de otros factores clínico-patológicos en el cancer de vías biliares. Cheng Q, et al ¹¹².

Ahrendt y colaboradores encuentran que la pérdida del **cromosoma 9p21**, así como la inactivación del gen supresor de tumores p16, se asocian a colangiocarcinoma en pacientes con colangitis esclerosante primaria, y representan un importante papel en la alta incidencia de cancer de vías biliares en pacientes con colangitis esclerosante primaria, Ahrendt et al ¹¹³, otros autores coinciden en estos datos, Wattanasirichaigoon S et al ¹¹⁴.

El mismo grupo describen la relacion entre la sobre-expresión de la proteina p53 y de las mutaciones en el gen K-ras con la aparicion de cancer de vias biliares en pacientes con colangitis esclerosante primaria , y la importancia de tiene estas alteraciones en la disminucion de la supervivencia de dichos pacientes ¹¹⁵. Rijken et al ¹¹⁶ estudian las relaciones entre las mutaciones en el gen de K-ras, y su importancia en la aparición de carcinoma en las vías biliares extra-hepáticas, su caso con tratamiento quirúrgico realizado.

Chinnasri , et al ¹¹⁷ ,llaman la atencion de que los mecanismos de inactivacion de los **genes p14(ARF), p15(INK4b), y p16(INK4a)** en el colangiocarcinoma intrahepatico, son diferentes cuando coinciden ademas variaciones epigeneticas como metilaciones o perdida de expresion de proteinas.

Scarpa A. et al ¹¹⁸ , afirman que la perdida de **alelos del cromosoma 17p**, realizada en un estudio usando marcadores de microsatelites, constituye un factor independiente para el estudio del pronostico del cancer ampular, estando asociada ésta pérdida del alelo a un peor pronostico, mientras que los tumores ampulares que mantienen los alelos del cromosoma 17p su supervivencia a los 5 años tras la cirugia es del 80%, frente a 7% de supervivencia de los pacientes que han perdido esta información genetica contenida en los alelos del cromosoma 17p.

Zuo et al ¹¹⁹ sugieren que el **gen DNMT1** (de la metiltransferasa) resulta importante en la metilacion del DNA, y el gen DNMT3b representa un pàpel accesorio en la funcion de inactivacion de genes supresores de tumores.

Son muchos los cambios epigeneticos que se han relacionado con la carcinogénesis en general y con la del cancer de vias biliares en particular, Sandhu et al ¹²⁰ , expone que la **hipermetilacion de la region del promotor y la desacetilacion de la histona** como eventos mas importantes, junto con distintos cambios genéticos que pueden afectar a un gran número de genes, de los que comentaremos, son las alteraciones más frecuentes en el proceso de colangiocarcinogénesis.

Otros autores comunican el nexa entre los polimorfismos geneticos en los genes que controlan las vias patologicas en el metabolismo de los

lipidos y el riesgo de sufrir litiasis biliar y cancer en las conductos biliares, como Andreotti et al ¹²¹.

El mismo grupo encuentra una relacion inversamente proporcional entre los niveles de colesterol total, lipoproteinas de baja densidad (LDL), y apolipoproteina (ApoA) y la existencia de litiasis biliar, mientras que alteracion en dichas cifras en cualquier sentido está asociado a un incremento en el riesgo de sufrir cancer en las vias biliares, en éste caso junto con el efecto de la lipoproteina B, según Andreotti G, et al.¹²².

Conocidos autores de prestigio, publican que el mantenimiento de **proteinas de replicacion 5 en el minicromosoma** presentarian un alto nivel de prediccion para malignidad en el cepillado citologico de las vias biliares Ayaru L. et al ¹²³.

Otros , han encontrado que el polimorfismo de los la **genes que controlan sensibilidad a la insulina**,y determinan los valores del indice de masa corporal (BMI), se relacionan con la produccion de litiasis biliar así como con la aparicion de cancer de vias biliares, como Chang SC et al. ¹²⁴.

Hou , afirma que la existencia de **polimorfismos cromosomicos CYP17 MspA1** condiciona altos niveles de estrogenos circulantes que ademas de predisponer a otras patologias con dependencia hormonal y litiasis biliar, cuando se asocian a la multiparidad y obesidad incrementan la incidencia de cancer vesicular y de vias biliares. Hou L, et al ¹²⁵.

Hsing y colaboradores ¹⁶, han encontrado que variaciones en los **genes que controlan la inflamacion** incrementan el riesgo para padecer cancer de vias biliares, asi en el estudio de polimorfismos de 62 nucleotidos en 22 genes relacionados con la inflamacion, especialmente variaciones en genes **de IL8RB, RNASEL, IL8, NOS2**, se ha encontrado asociacion con calculos biliares mientras que las variaciones VEGF se asocian con el cancer vesicular. De los 10 genes con polimorfismos de nucleotidos sencillos que constituyen los distintos haplotipos, solo el **haplotipo IL8RB** consistente en 3 polimorfismos de nucleotidos simples (rs2230054) (rs1126579) y (1126580) se encuentran asociados al incremento de

riesgo de sufrir cancer de vias biliares extrahepaticas, hallazgos encontrados en sus estudios sobre la población China, Hsing et al ¹²⁶.

Fanyin Meng et al ¹²⁷, en estudios sobre cultivo de tejidos neoplasicos, destaca que la **sobre-expresion del mediador de la IL-6 (interleuquina 6)** facilita la supervivencia de las células tumorales del colangiocarcinoma.

Mark Bloomston, et al, ¹²⁸ constata la perdida de expresión de los productos de **genes fragiles como Fhit, Wwox**, en canceres como el vesicular, pancreatico y ampular.

Autores como Huang W Y, han publicado que las **variantes geneticas XRCC1 y APEX1, genes correctores del daño** en las escisiones o reparaciones de las bases de **DNA** pueden alterar la susceptibilidad de las vias biliares para sufrir cancer. Huang WY et al ¹²⁹.

Kim et al, encuentra diferencias entre las alteraciones epigeneticas con metilaciones, y alteraciones geneticas, en la incidencia de carcinomas que afectan a las vias biliares extrahepaticas y a los carcinomas de la ampolla de Vater, Kim SG, et al ¹³⁰.

Autores como Park afirman, que las variaciones de los **genes relacionados con la biosintesis y metabolismo de las hormonas esteroideas** contribuyen de forma estadisticamente significativa al incremento de riesgo para cáncer de vías biliares. Park SK, et al ¹³¹.

Koyama et al ¹³² relaciona los genes de la **alfa-amilasa** expresados en las células del hígado con la aparición de tumores.

Rashid y Yamazaki, han encontrado que la **activacion de la mutacion del exon 3 del gen de la Betacatenina** se encuentra presente en una gran variedad de carcinomas, siendo muy frecuente en el carcinoma de la ampolla de Vater en mayor medida que en otras localizaciones de la via biliar. Esto lleva a pensar que las alteraciones moleculares en los genes implicados son diferentes en relacion a la situacion anatomica del cancer, Rashid A, et al ¹³³, Yamazaki ¹³⁴.

Rashid , en otros estudios encuentra asociacion entre el cancer de las vias biliares **y mutaciones puntuales de los protooncogenes p53 y K-ras** , así como el de la betacatenina. La **combinacion** de alteraciones del **p53, p16, APC, DPC4** gen supresor de tumores con delecciones cromosomicas, mutaciones o metilaciones y menos frecuentemente inestabilidad de microsatelites podrían en en futuro servirnos para el diagnostico analitico precoz del cancer de vias biliares, Rashid A. et al ¹³⁵.

Rashid et al ¹³⁵, en sus estudios de alteraciones geneticas relacionadas con el cancer de vias bilires halla coincidencias importantes entre la mutacion **del gen del K-ras** en el 14,3% de los canceres de vias biliares, pero dicha mutacion se encuentra presente en el 61,1% de los canceres de la ampolla de Vater; éstas alteraciones geneticas influyen en los datos de supervivencia, pues la media de supervivencia de pacientes con carcinoma de vias biliares y mutacion del gen del K-ras es de 3,0+/-2,2 meses; mientras que en los pacientes con cancer de vias biliares en los que no se presente dicha mutacion la supervivencia es de 15,5+/-12,5 meses con fuerte significacion estadistica; concluyendo éste autor que las alteraciones geneticas en los pacientes con cancer de vias biliares van a determinar localizacion, la histologia, la edad de presentacion y se asocia al pronostico de dichos pacientes influyendo en su supervivencia.

Sakoda, al estudiar la relacion entre los polimorfismos de los **genes que codifican** las enzimas Prostaglandin-endoperoxidasa sintetasa (**PTGS2**)y el riesgo de cancer de vias biliares en la poblacion de Shanghai, encuentra que dichas variaciones incrementan el riesgo de cancer de vias biliares, de igual magnitud a dichos cambios genéticos, al modular la respuesta inflamatoria en la via biliar, Sakoda LC et al ¹³⁶.

Ueki et al ¹³⁷ realiza unos estudios en los que revela que la **alteraciones en el gen p-16**, bien sola, o en combinacion con las variaciones de otros genes supresores de tumores en **el cromosoma 9p**, no solo determina incremento en la aparicion de cancer de vias biliares sino que se revela como un indicador del pronostico en el carcinoma de la vesicula biliar.

Zhang , realiza un estudio en la poblacion de China en donde demuestra que las **variaciones en genes (MGMT)** (polimorfismos en los genes reparadores del DNA por modificaciones simples en los nucleotidos), alteran la susceptibilidad para desarrollar cancer de vias biliares, Zhang M. et al ¹³⁸

Autores como Keita Itatsu, encuentran que la unión del TNF-Receptor induce la producción y activación de **MMP-9** (Matrix metaloproteinas-9), así como la sobreexpresión de la COX-2 y la producción de PGE-2 y incrementa la migración de las células del colangiocarcinoma. Encuentra un nuevo efecto patológico de la regulación-control de la MMP-9 sobre las células del colangiocarcinoma , además de provocar la activación de la COX-2 y la PGE-2, a través de la inducción del TNF- alfa, Keita I et al ¹³⁹.

Shefali Agrawal , mantiene que la mayoría de los tumores de la via biliar muestran expresion del CD24 ,el 81%; y **p-MAPK (mitogenoactivador proteinkinasa)** el 87%. La más alta **expresion del CD24** se relaciona con menor tiempo de supervivencia (8 frente a 36 meses), e igual ocurre con el tratamiento de quimioterapia en pacientes con alta expresividad del CD24 contra los que presentan baja expresividad, que tienen mayor tasa de supervivencia, la utilización de radioterapia en pacientes con baja expresividad ofrece mayor supervivencia que en el grupo con alta expresividad (52 frente a 17 meses).El CD24 se encuentra habitualmente en el colangiocarcinoma, pero su sobre-expresion conlleva una pobre supervivencia, y una mala respuesta a la quimioterapia y a la radioterapia, Shefali A. et al ¹⁴⁰.

Tannapfe A. et al, encuentra que las **mutaciones del gen BRAF** son relativamente frecuentes en el colangiocarcinoma (cancer de vias biliares) , pero no así en el hepatocarcinoma, lo que sería una ayuda para el estudio de los tumores intrahepaticos en relación a su posible origen si hepatocelular o colangiocelular. Recordamos que el gen BRAF es una de las isoformas humanas del RAF, y es activado por **el oncogen RAS**.¹⁴¹

Möbius C, y colaboradores, estudian el Factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF A) para evaluar la densidad microvascular en el colangiocarcinoma, utilizando para el estudio de la densidad microvascular un

método publicado por Weidner, llegando a la conclusión que los pacientes tratados con resección completa presentaban una supervivencia media libre de enfermedad mayor (12,5 meses) los que tenían una baja densidad microvascular, hecho lógico por otra parte, pero no llegaron a constatar correlación estadística con el (VEGF A) factor de crecimiento endotelial vascular, Möbius C, et al ¹⁴².

Yi-yin et al ¹⁴³, estudian por inmuno-histoquímica la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (**EGFR**), junto con las **APOMUCINA**, **MATRIX METALOPROTEINASA** (MMP-2, MMP-9), en colangiocarcinoma, tanto en ratas como en humanos. Según sus publicaciones el EGFR se expresa fuertemente en el 47% de los tumores biliares humanos pero en el 100% de esos mismos tumores en ratas. La Apomucina (**MUC-1**) se expresa fuertemente tanto en los tumores de las ratas como en los humanos. Las **MMP-2 Y MMP-9** son fuertemente expresadas en el 73% de los tumores humanos y en el 100% de los tumores de las ratas. Así como también encuentran una sobreexpresión de p-53 en el 30% de los tumores biliares humanos y sin embargo en ningún colangiocarcinoma de las ratas, lo que pone de manifiesto que en ambas especies hay determinantes genéticos en común para este tipo de tumores, pero no se comparten la totalidad de genes implicados, o su implicación tiene características diferentes.

Hou L., y colaboradores, estudian en linfocitos de sangre periférica las **alteraciones genéticas** con referencia al **polimorfismo del gen CYP17 MspA1**, encontrando que los pacientes con el genotipo A1 presentan un incremento en el riesgo de sufrir cáncer biliar (vesicular especialmente), y en concreto las mujeres con alta paridad y con el alelo A-1, llegan a tener 3 veces mayor tasa de riesgo para padecer cáncer vesicular, comparadas con las que tienen baja paridad y portan el genotipo A-2, Hou L. et al ¹⁴⁴.

Park SK. et al ²⁷, en un estudio realizado entre 411 casos de cáncer de vías biliares, 893 de cálculos de vías biliares, y 786 casos control, encontraron que el alelo **CYP1 A1** se asocia en un 95% con cáncer de vesícula, en otro 95% con cáncer de vías biliares, y el alelo CYP1A1 EX7 se asocia con cáncer ampullar en el 95%. Llegando a la conclusión que variaciones comunes en genes reguladores de

hormonas contribuyen al incremento del riesgo de cancer de vias biliares, posiblemente al modificar el metabolismo hormonal.¹⁴⁵

Chang SC. et al ¹⁴⁶ , estudian la relacion entre el polimorfismo de los genes que controlan la sensibilidad a la insulina (obesidad), y el riesgo de padecer cancer de vias biliares, y llegan a la conclusión de que **el (PPARs) peroxisoma receptor- proliferador activador y el receptor del retinoid X (RxRs)** expresados en tejido adiposo , que juegan un papel en la regulación de la obesidad mediante la modulación de la sensibilidad a la insulina, sus variaciones genéticas pueden incrementar la susceptibilidad de las vias biliares para sufrir cáncer , pudiendo ser la explicación molecular de que la obesidad y la litiasis que se relacionan con la resistencia a la insulina, tambien se encuentran relacionadas con el riesgo de sufrir cancer en las vias biliares.

Li Q et al ¹⁴⁷ ,estudian por inmunohistoquímica la importancia de la expresión de la **aPKC-ápice** (proteinkinasa-jota subtipo), hallando una positiva relación entre su expresión y la diferenciación tumoral y la invasión, de manera que la tasa de supervivencia del grupo de enfermos con mayor expresión de aPKC-ápice en el colangiocarcinoma es notablemente menor que en el grupo con menor expresión. Con la **E-caderina** ocurre lo contrario presentando una correlación negativa entre la E-caderina y la aPKC-jota en el colangiocarcinoma.

Itatsu et al ¹⁴⁸ , estudian por inmunohistoquímica la relación entre los tumores malignos de la vía biliar extirpados y la presencia de **MMPs** (metaloproteinasas de matriz), llegando a la conclusión de que la expresión de la **MMP-7**, MT1-MMP, se correlaciona significativamente con el fenotipo "no papilar" con grado histológico pobremente diferenciado, con invasión perineural, y avanzado estadio TNM, revelandose como factores pronósticos desfavorables en su determinación histológica de la pieza de exéresis tumoral.

Riener et al ¹⁴⁹ , llaman la atención sobre el valor de la **proteína IMP3** (insulina cofactor del crecimiento de la proteína de la unión del mRNA II-3), en la estimación del caracter maligno de los tumores de la vía biliar, los carcinomas revelan un caracter fuertemente positivo en el 58,3% para ésta proteína (IMP3), cuya tasa se asocia a una fuerte proliferación celular así como una reducción

significativa de la supervivencia global. En el análisis multivariante la expresión del IMP3 se revela como un factor pronóstico independiente de supervivencia global.

Malouf et al ¹⁵⁰ , debido a las fuertes relaciones entre la gravedad evolutiva y pronóstica del cáncer de vías biliares y determinadas expresiones proteicas y genéticas, aboga por la realización de un "panel" de proteínas y una determinación de una "firma genética", que nos sirva como predictor de supervivencia global, entre los distintos parámetros que deberían ser incluidos, por su parte , serían el **MDM2, p-27, metaloproteinasas de la matriz,** y el **receptor de la vitamina D.**

Suto et al ¹⁵¹ , estudian en las preparaciones histológicas de cáncer de vías biliares extra-hepáticas, además de la expresión de la p53 , ya estudiada por otros autores, la expresión de **MIB-1** (Ki-67 antígeno), y **AgNOR** (regiones del nucleolo organizadas argirófilas) encontrando que la expresión de éstos dos elementos en la histología del colangiocarcinoma resultan fiables en la predicción de metástasis en ganglios linfáticos, constituyendo un importante marcador de progresión del cáncer de vías biliares extra-hepáticas.

Yoko Yamagiwa et al ¹⁵², estudian la relacion entre el efecto de la interleukina-6 y el crecimiento del cáncer de vías biliares, comentando que en las células malignas, la senescencia es impedida por el mantenimiento de la longitud cromosómica por la actividad de la telomerasa. La interleukina-6 es un promotor de crecimiento autocrino. En el colangiocarcinoma, el incremento de la actividad de la telomerasa, en respuesta a la estimulación de la Interleukina-6, puede evitar la senescencia celular y contribuir así al crecimiento del cáncer de vías biliares. La inhibición de la actividad de la telomerasa por lo tanto, puede ser terapéuticamente útil en lesiones malignas de las vías biliares.

E. 2.- CAMBIOS EPIGENETICOS

Historicamente se ha usado el término epigenético para describir todos los fenómenos biológicos que no seguan los normales principios genéticos, todos los distintos episodios biológicos que no estan codificados en la secuencia

del ADN son considerados fenómenos epigenéticos. Se consideran a los fenómenos epigenéticos como una interfase entre el genotipo y fenotipo, en otras palabras son unos mecanismos que modifican el resultado final biológico sin encontrarse codificados en la secuencia del ADN. Se refieren frecuentemente a metilaciones, desmetilaciones o hipermetilaciones de las bases o de los promotores.

Dentro de los genes hipermetilados, encontramos la HIPERMETILACION ISLA CpG en el supresor de la señalización de citoquinas 3 (SOCS3) promotor del gen del colangiocarcinoma. El silenciamiento epigenético de la SOCS3 es responsable de los activadores de la transcripción de la (IL-6) interleucina-6 proporcionando a las células del colangiocarcinoma una resistencia a la apoptosis. Isomoto H.¹⁵⁴

La hipermetilación del ADN a microRNAs de los promotores de genes específicos se contribuye al proceso carcinogénico en el colangiocarcinoma. Stutes et al.¹⁵³, los MICRORNA regulan la expresión de genes específicos mediante la unión a las regiones no traducidas del ARN-mensajero. Isomoto et al.¹⁵⁴. El micro-RNA es un subtipo importante de ARN no codificante. El micro-RNA está altamente conservado entre las especies, y regula la expresión de genes específicos mediante la unión a las regiones "3'" no traducida del ARN mensajero, Isomoto et al.¹⁵⁵.

Isomoto et al.¹⁵⁴, profundiza en las alteraciones epigenéticas al encontrar que en la mayoría de los cánceres de la vía biliar se desconoce la causa de su producción al no padecerse previamente ningún problema inflamatorio de ningún estilo que estimule la proliferación celular incontrolada. La importancia de las alteraciones epigenéticas como la hipermetilación del promotor y la desacetilación de las histonas está fuera de toda duda. Dentro de los genes hipermetilados, encontramos que la hipermetilación isla CpG en el supresor de la señalización de citoquinas 3 (SOCS3), promotor del gen del colangiocarcinoma, y cuya expresión es la Interleucina 3, provoca una resistencia a la apoptosis por un circuito de retroalimentación clásico.

Hajime Isomoto et al.¹⁵⁵, afirma que la activación de la fosforilización aberrantemente sostenida de la interleucina-6 en las células del

colangiocarcinoma provoca una mayor expresión de Mcl-1 y por tanto mayor resistencia a la apoptosis.

La hipermetilación del ADN (promotor) y la desacetilación de histonas supone un importante motivo para la colangiocarcinogénesis, Sandhu DS et al ¹⁵⁶.

Sasaki et al ¹⁵⁷, publica que el grupo de proteínas Polycomb EZH2 se encuentran implicadas en la progresión de tumores malignos, y en especial para el colangiocarcinoma. El gen supresor de tumores p16 INK4a inhibe su acción cuando se produce una hipermetilación del promotor INK4a, dando lugar a la expresión aberrante de la proteína EZH2; ésta proteína a su vez regula el funcionamiento del gen p-16 INK4a. Por lo que se deduce que la sobre-expresión de la proteína EZH2 puede inducir la hipermetilación del promotor del gen p-16 INK4a, seguido de disminución de la expresión de la proteína p16 INK4a facilitando la progresión de la colangio-carcino-génesis.

Shen IC et al ¹⁵⁸ exploró los patrones de expresión nuclear y la importancia pronóstica de las proteínas reguladoras de mitosis, incluyendo quinasas Aurora, survivin, y p53 en el cáncer del tracto biliar (BTC) en un archivo de muestras tumorales de 161 pacientes sometidos a cirugía BTC fueron analizadas para la expresión de la Aurora-A, Aurora B, survivin, y p53 mediante inmunohistoquímica. La posible endogeneidad entre las variables clínico-patológicas y de los resultados de supervivencia se evaluó mediante un modelo generalizado de ecuaciones simultáneas. Sobreexpresión nuclear de Aurora-A, Aurora B, survivin, y p53 se encontró en 79 (49,1%), 45 (28,0%), 55 (34,2%) y 55 (34,2%) pacientes, respectivamente.

El colangiocarcinoma intrahepático, en comparación con los otros dos subtipos, tenían proporciones significativamente más altas de la sobreexpresión nuclear de Aurora-B y survivin (37,8% y 47,3%, respectivamente). Sobreexpresión simultánea de Aurora-A y la B-Aurora fue correlacionada con la de p53. La sobreexpresión de la aurora-B también se correlaciona con la de survivin y el grado del tumor. Los datos indican que la sobreexpresión simultánea de Aurora

Aurora-A y B-, lo que sugiere la mitosis desregulación se asocia con una peor supervivencia en pacientes con (BTC) cáncer de vías biliares.

Jan Harder et al ¹⁵⁹, en su estudio de inmuno-histoquímica por técnicas de hibridación in situ (FISH) analizan el valor patogénico del receptor del factor de crecimiento epidermico (EGFR), y el receptor-2 del factor de crecimiento epidermico humano (HER2) resultando que la amplificación del gen HER2 está presente en 6 / 124 que resulta en una tasa de amplificación general de 5%, por tanto dichos datos sugieren que las pruebas de rutina y el enfoque terapéutico de HER2 no parece ser útil en pacientes con cáncer de vías biliares extra-hepático, mientras que la focalización del EGFR puede ser prometedora.

E. 3.- OTRAS CAUSAS DE ONCOGENESIS

E.3.1. DAÑO EN EL ADN

Bajo condiciones normales, en las células se producen daños en el ADN, y necesidad de su reparación para mantener intacta la información y poder transmitirla a sucesivas células tras su división y turnover permanente. Todos los factores involucrados en dicho daño o fragmentación, son a su vez causantes de posibles cambios o mutaciones carcinogénicas.

CAUSAS EXOGENAS

1.- QUÍMICAS: Aflatoxinas, 1-3Butadieno, Agentes alquilantes del humo del cigarrillo (SSBs, DSBs), Metilmetano sulfonato(MMS), Benzopireno.

2.- RADIACIONES IONIZANTES: Radiaciones UltraVioleta.

CAUSAS ENDOGENAS

1.- RADICALES LIBRES: Provocan hidrólisis, oxidación, y ataques electrofílicos resultantes de los procesos metabólicos endógenos.

2.- Cambios bioquímicos intracelulares: Depuración (cerca de 5.000 bases purínicas (adenina y guanina) se pierden cada día desde el ADN de cada célula humana debido a la depuración).

Deaminacion (transforma la citosina en uracilo o timina, y ocurre más de 100 veces en cada célula cada día).

Metilacion, incrementa las posibilidades de deaminación.

Especies reactivas del oxígeno que provocan hidrólisis espontánea, inducen alquilación.

CAUSAS MIXTAS O ESPECIALES

1.- RECOMBINACION

2.- HIPERMUTACIONES SOMATICAS

3.- MEIOSIS.

E. 3.2 ALTERACIONES EN LA REPARACION DEL ADN

La restauración de la estructura normal del ADN en las células humanas se lleva a cabo por varias enzimas ADN-reparadoras, que cortan y extraen las zonas del ADN dañadas o alteradas substituyéndolas por fragmentos con normal secuencia de nucleótidos.

Estas enzimas (escisión-reparadoras) substituyen las zonas alteradas del ADN y evitan el carácter carcinogénico del ADN alterado. Típico es el defecto que en el Xeroderma Pigmentoso padecen algunos pacientes incapaces de reparar las alteraciones en su ADN que se inducen con los rayos U.V. por alteración en 7 genes (XPA; XPB; XPC; XPD; XPE; XPF; XPG) defectuosos y que constituye un riesgo 100 veces mayor en éstos pacientes a padecer cáncer de piel. Las alteraciones o defectos en éstos mecanismos genéticos facilitan la carcinogénesis. Todos los tipos de ADNreparadores son unos procesos complejos y dinámicos que precisan de una cuidadosa orquestación de numerosos enzimas, proteínas adaptadoras, y actividades de modificación de la cromatina.

Los defectos en éstos elementos y vías biológicas, que afectan al daño del ADN, detección del mismo y respuesta reparadora de éste ADN alterado son causa de cáncer humano y otras enfermedades.(WCR 2008)

Zhang M. et al ¹⁷⁵, en un estudio sobre las variantes de genes reparadores del DNA y el riesgo de cancer de vias biliares, encuentran que el CT genotipo del MGMT, presenta un riesgo significativamente reducido de padecer cancer de vesicula, pero no significativamente reducido en el cancer de vias biliares extrahepaticas ni en neoplasias ampulares. Los genes reparadores del DNA estudiados son: MGMT, RAD23B, CCNH, XRCC3; y sus posibles polimorfismos de 5 nucleotidos.

E. 3.3. EL CICLO CELULAR SU REGULACION. REGULACION DE LA DIVISION CELULAR.

La proliferacion celular está regulada por distintos genes que a su vez controlan el ciclo de división celular controlando los estadios del complejo mecanismo mitótico.

Algunos genes implicados en la reproducción celular y su ciclo vital, las proteínas producidas para ese fin , las posibles alteraciones de los mismos, el efecto de esas alteraciones en el ciclo celular, y las posibles consecuencias parece que pueden tener responsabilidad en relacion al cancer.

E. 3.4. MUERTE CELULAR. APOPTOSIS. REGULACION.

El termino apoptosis se refiere a un tipo de muerte celular que ocurre en respuesta a estímulos fisiológicos y a estímulos externos incluidos rayos-X y drogas anticancerosas.

La muerte celular apoptotica está caracterizada de forma distintiva por cambios morfológicos diferentes a los que ocurren durante la necrosis o los consecuentes a injurias isquémicas o daño toxico. En el organismo de un adulto en numero de células se mantiene relativamente constante a expensas de la división y muerte celular; en el momento en que se disregule dicho control pueden suceder enfermedades neurodegenerativas o cancer. La apoptosis y la necrosis son dos formas de muerte celular con distinciones morfológicas y bioquímicas. La apoptosis o muerte celular programada está regulada por distintas vías y señales, de su disregulación o mal funcionamiento provienen desórdenes de crecimiento

celular y ello contribuye a la carcinogenesis. La señal de inicio de la apoptosis se lleva a cabo merced a un "iniciador" que son las **CASPASAS** (8,9 y 10) dichas enzimas activan los más abundantes "efectores" las caspasas 3 y 7 que inician los cambios morfológicos de la apoptosis, finalmente se reconocen los restos de célula en destrucción y son eliminados.

Schimitz KJ. et al ¹⁶⁰ publican la importante relación en la expresión de la Metalotioneína (proteína de bajo peso molecular que regula la apoptosis) y los tumores de las vías biliares, encontrando que el colangiocarcinoma con fenotipo papilar muestra una significativa falta de expresión de metalotioneína, siendo responsable por ello del mejor pronóstico del mismo, pues aún permite la apoptosis en este tipo de tumor.

George Pan, et al ¹⁶¹ explican la causa de que el Tamoxifeno y la Trifluoperazina, dos potentes antagonistas de la Calmodulina, que inducen la apoptosis probablemente activando el sistema del oncogén FAS, cuyo antígeno se expresa de forma heterogénea en la superficie de las células tumorales del cáncer de vías biliares.

Justin L Mott et al ¹⁶² , confirman por inmuno-histoquímica que el colangiocarcinoma evita la apoptosis mediante la sobre-expresión de **Mcl-1**; el Obatoclax inhibe los miembros anti-apoptóticos de la familia Bcl-2, incluido el Mcl-1, por lo que se considera al obatoclax un especial elemento inductor de la apoptosis al mostrarse como un antagonista proteico de Bcl-2 y un BH-3 mimético.

GENES IMPLICADOS EN LA APOPTOSIS

El gen BCL2 suprime la apoptosis, y hace a la célula resistente ante el estímulo apoptótico; el APAF1 que la activa mediante la acción de las caspasas. Existe una regulación dinámica entre el crecimiento celular y la mitosis y apoptosis. Muchos y diferentes promotores de proliferación celular se han encontrado que poseen actividad pro-apoptótica es el caso de gen C-MYT (asociado con la actividad proliferativa celular) provoca apoptosis en células cultivadas ausentes de suero.

La función del gen pRb es suprimir la apoptosis, las células con deficiencia de este gen (pRb-deficiente) son más susceptibles a la apoptosis inducida por el p-53.

MEDIADORES

La apoptosis regulada por determinados genes se induce a través de moléculas-señal que normalmente son polipeptidos que alcanzan determinados receptores en la superficie celular. Los receptores más caracterizados son los que corresponden a la superfamilia de los genes del TNF (factor de necrosis tumoral). Miembro de esa familia son el Fas/Apo-1/CD-95 y el TNF-1 receptor. Mientras los miembros de la familia "receptor de la muerte" y sus ligandos tienen elementos estructurales en común, los agentes y los estímulos iniciadores de la vía mitocondrial de la apoptosis son diferentes. Una vez que dicho estímulo provoca un cambio en la función mitocondrial probablemente a través de los miembros de la familia de genes BCL-2; en humanos se han identificado 16 homólogos del BCL-2. Estos genes actúan mediante una proteína específica que lleva a cabo su señal en la mitocondria para desencadenar un mecanismo apoptótico, con las distintas posibilidades de disfunción a expensas de la malproducción de dicha proteína y el defecto de los correspondientes genes o su expresión.

La inducción selectiva de apoptosis en células tumorales es una prometedora estrategia en las nuevas terapias para el cáncer

E. 4.- FACTORES DE RIESGO

Un factor de riesgo puede definirse como aquel que está significativamente asociado con el desarrollo de la enfermedad; éstos están idealmente identificados mediante estudios epidemiológicos. Puede ocurrir que algunos factores de riesgo ejerzan un efecto sinérgico o multiplicativo. Varios factores de riesgo han sido descritos para el cáncer de vías biliares, con distinto grado de importancia e implicación geográfica.

1.- Vircoch: "Teoría irritativa": Sustancias agresoras, o permanencia de las mismas en contacto excesivo con el sustrato citológico estimulan en las células un intento de protección a las mismas o un intento de reparación de los daños causados descontrolandose dicha reparación o protección del efecto irritativo.

2.- Cohneim: "Teoría embrionaria": El tumor se originaría en células del esbozo embrionario que no sufrieron diferenciación, por lo que conservan un potencial de multiplicación y diferenciación, que se pone en marcha por algún acontecimiento determinado.

3.- "Teoría Genética": La existencia de "oncogenes", genes con capacidad de producción de tumores; o la falta o disfunción de genes inhibidores de formación de tumores; o la existencia en mayor o menor medida de proteínas o genes productores de las mismas, o reguladoras de los fenómenos de multiplicación celular, control de los fenómenos reparativos o de la muerte celular programada o apoptosis de células aberrantes; o cambios en el ADN o mutaciones del mismo, son los fenómenos que serían responsables de la aparición y desarrollo del cáncer, modulados por factores ambientales o distintos factores facilitadores de la aparición y desarrollo de los tumores malignos.

La conversión de tejidos de la vía biliar desde normal a neoplásicos probablemente requiere un número de sucesivas mutaciones genéticas similar a las que suceden para provocar otros cánceres del aparato gastrointestinal. Una gran variedad de mutaciones en oncogenes, así como en genes supresores de tumores se han descrito en las neoplasias de vías biliares. Los más corrientemente relacionados han sido mutaciones en los oncogenes K-ras, c-myc, c-neu, c-erb-b2, y c-met; y en los genes supresores de tumores p53, bcl-2, según Randi G, et al. ¹⁶³.

E. 4.1. HEPATOPATIA CRONICA Y CIRROSIS

Hsing et al ¹⁶⁴ en su estudio sobre población China halla hepatitis crónica y cirrosis sobre todo la relacionada con el virus B, un factor de riesgo para padecer cáncer de vías biliares extrahepáticas, concluyendo que la infección crónica por virus B eleva 2,4 veces el riesgo de padecer cáncer en las vías biliares extrahepáticas.

Este mismo autor en otro trabajo estudia la relacion entre los virus de la hepatitis B y C y el cancer de vias biliares, encontrando dependencia con un 95% de intervalo de confianza entre el virus B y cancer biliar, pues detecta una prevalencia del 7,3% del marcador para virus B (HBsAg) positivo en la poblacion en general tomada como control, y un 14,2% de prevalencia de dicho marcador viral (el doble) entre los pacientes con cancer de vias biliares extrahepaticas. Este marcador viral no se asocia con neoplasias vesiculares o en la ampolla de Vater. Si se incluye datos de nivel de educacion, tabaco, indice de masa corporal, diabetes o litiasis, no se modifican los resultados.

Virus C de la hepatitis: parece razonable sospechar una cierta causalidad del virus C en la produccion del cancer de vias biliares, pues en un estudio en Korea, Shin ¹⁶⁷ , el 13% de los pacientes con colangiocarcinoma presentaban anticuerpos para el virus C en contraste con el 4% de los controles. Donatto et al ¹⁶⁵ , encontro un 23% de positividades del anticuerpo contra el virus C en los pacientes con cancer de vias biliares contra un 6% de positividades en el grupo control. El-Serag HB et al ¹⁶⁶ , también encuentra relación entre la hepatitis por virus C y riesgo para cancer hepatobiliar.

Virus B de la hepatitis tambien se ha relacionado con el cancer de vias biliares, pues en el estudio de Shin ¹⁶⁷ , encontro que el 14% de los pacientes con cancer de vias biliares tenian positivo el HBsAg en comparacion con el 2% de los controles.

Donatto et al.¹⁶⁸ encuentra una 11,5% de positividades para el HBsAg en los pacientes con cancer de vias biliares comparado con el 5,5% en el grupo control. Con otras cifras parecidas publican autores japoneses y norteamericanos la presencia de marcadores virales B y C en los grupos de pacientes con cancer de vias biliares. ^{169,170}

E. 4.2. LITIASIS BILIAR

Hsing et al ¹⁷¹ publica unos resultados basados en la poblacion china de Shanghai, donde encuentra que el 60% de pacientes con cancer de vias biliares padecen litiasis biliar previamente. Este hecho no significa la causalidad de la litiasis para el cancer de vias biliares, sino que algunos de los factores geneticos o

de estilo de vida que determinan la litiasis biliar podrían contribuir a incrementar el riesgo de cancer de vias biliares. El mismo autor publica unos datos en los que en la poblacion de Shanghai se encuentra con 95% de intervalo de confianza que 80% de cancer de vesicula biliar se asocia a litiasis; disminuyendo hasta valores de 59% de cancer de vias biliares su asociacion con litiasis (56-61% CI); y el 41% de cancer de ampolla de Vater se puede relacionar con litiasis biliar (29-59% C.I.)

E. 4.3. CONSUMO DE A.A.S. (ACIDO ACETIL SALICILICO= ASPIRINA)

Liu et al. ¹⁷², realizan unos estudios en los que encuentran una disminucion del riesgo de padecer cancer en la vesicula biliar en el grupo de pacientes que utilizan AAS, asociando el efecto antiinflamatorio de éste fármaco en la interrupcion de la accion de carcinogenesis. Sin embargo no encuentra ningun efecto beneficioso del uso de AAS en la reduccion del riesgo para el cancer de vias biliares y ampolla de vater.

Sirica AE, et al. ¹⁷³, encuentra que la expresión de la COX-2 inhibe la apoptosis en las células del colangiocarcinoma, y piensa que los fármacos inhibidores de ésta enzima COX-2, podrían ser útiles para su prevención y tratamiento.

E. 4.4. CONSUMO DE TE

Zhang et al ¹⁷⁴ , al investigar la posible relacion entre el consumo de té y el cáncer de vias biliares, encuentran que dicho consumo disminuye el riesgo de padecer cancer de vias biliares en mujeres, de forma independiente de la existencia de calculos biliares, posiblemente debido a los efectos antioxidantes atribuidos al té.

En los hombres la ingesta de té, no parece modificar el riesgo de padecer cáncer de vías biliares en ningún sentido, según Zhang XH, et al ¹⁷⁵.

E.4.5. OTROS FACTORES DE RIESGO PARA CANCER DE VIAS BILIARES

La distribucion de los factores de riesgo para el cancer de vias biliares es diferente en las distintas zonas geograficas, y grupos etnicos.

Es generalmente aceptado que se encuentran dentro de los llamados FACTORES DE RIESGO PARA CANCER DE VIAS BILIARES la infestacion parasitaria hepatica, colangitis esclerosante primaria, litiasis intrahepatica, quistes coledocales, la preexistencia de cirrosis hepatica y el contacto de diferente forma de diversos agentes quimicos.¹⁷⁶

A pesar de ello, aproximadamente el 90% de los pacientes diagnosticados de cancer de vias biliares no presentan factores de riesgo para malignidad, según Ben-Menachem et al ¹⁷⁷ , dicho autor, afirma que no se han encontrado relacion entre el cancer de vias biliares y el consumo de tabaco, o alcohol, tampoco con el padecimiento de hepatitis, diabetes o enfermedad inflamatoria intestinal.

Ben-Menachem et al ¹⁷⁷ , junto con Ahrens et al afirma que ha encontrado evidencias para considerar factores de riesgo para el padecimiento de cancer de vias biliares en hombres a la OBESIDAD Y LITIASIS BILIAR. Dichos autores determinan una relacion directamente proporcional entre la Obesidad y el riesgo de cancer de vias biliares con independencia de la ubicacion del cancer.

Callea et al ¹⁷⁸,afirman en sus trabajos que el término "COLANGIOCARCINOMA" se aplica a todos los TUMORES MALIGNOS QUE ASIENTAN EN EL ARBOL BILIAR, tanto intra, como extrahepaticos, siendo en el 95% de esos tumores ADENOCARCINOMAS desde el punto de vista histologico. Pues bien se barajan determinadas patologias de forma reiterado, en todas las publicaciones, como lesiones precancerosas para éstos tumores: Colangitis esclerosante primaria, malunion de drenaje bilio-panmcreatico, quistes de coledoco o biliares, tumores benignos o adenomatosis biliar, infestacion por parositos, hepatolitiasis, estricturas congenitas o adquiridas del arbol biliar, o sustancias quimicas, entre otras de menor importancia.

En todos los trabajos que asocian a distintas lesiones al cancer de vias biliares y se tildan de lesiones preneoplasicas confluyen dos factores de forma imprescindible:

E.4.5. 1.-INFLAMACION CRONICA DEL EPITELIO DE LAS VIAS BILIARES

Según Ai-yu Gong et al ¹⁷⁹, los colangiocitos (células epiteliales biliares) responden a citokinas proinflamatorias como Interferón- γ participando activamente en la respuesta inflamatoria biliar en el hígado.

E.4.5.2.-OBSTRUCCION BILIAR PARCIAL

Gatto et al. ¹⁸⁰, afirman que múltiples causas provocan además de inflamación per se, una obstrucción de la vía biliar que, aunque parcial, pondría en funcionamiento factores precursores del cáncer de vías biliares extra-hepáticas.

E. 4.6. COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA ²¹⁸

Es uno de los factores más conocidos predisponentes al cancer de vias biliares en el mundo occidental, afirmación que mantiene Berthiaume et al ¹⁸¹, así como Morris- Stiff G. ¹⁸². Más del 40% de los paciente con Colangitis esclerosante primaria se desarrollará cancer de vias biliares según las publicaciones de Boberg ¹⁸³, y Malhi ¹⁸⁴,

E. 4.7. TUMORES BENIGNOS, ADENOMAS Y DISPLASIA

Tanto en la ampolla de Váter, como en el resto de la via biliar los adenomas se consideran lesiones pre-neoplásicas ¹⁸⁵. Tambien se encuentran en dicho concepto la Papilomatosis de la via biliar multifocal ^{186, 187,188}

Se consideran 3 rasgos característicos de las lesiones papilares de la vía biliar:

- 1.-Tendencia a la recidiva tumoral
- 2.-Produccion de mucina
- 3.-Transformacion maligna

Helling et al ¹⁸⁹, encontró en el momento del diagnostico más del 30% de malignidades en un grupo de pacientes diagnosticados de papilomatosis biliar, con un 70% de muertes o recidiva en todo el grupo.

Lee et al ¹⁸⁷ , en un grupo estudiado con adenomas papilares en el 83% se encontró adenocarcinoma papilar o carcinoma mucinoso.

Boberg et al ¹⁸³ , aboga por la secuencia displasia de bajo grado-displasia de alto grado-carcinoma, en el estudio llevado a cabo con citología de las estenosis de la vía biliar en pacientes con colangitis esclerosante primaria.

E. 4.8. LITIASIS INTRAHEPÁTICA O HEPATOLITIASIS

Se publica en distintos trabajos que un 10% de pacientes que presentan litiasis biliar intrahepática o hepatolitiasis desarrollarán cáncer de vías biliares, entre otros autores Kubo ¹⁹⁰. Este tipo de litiasis biliar no es frecuente en Occidente, pero es muy común en partes de Asia, y es conocida su relación con el cáncer de vías biliares según Shaib ¹⁹¹. En el estudio de Chen y en el de Okuda ^{192, 193}, se describe en Taiwan que el 70% de los pacientes intervenidos por cáncer de vías biliares presentaban hepatolitiasis. Welzel ¹⁹⁴ , encuentra que los pacientes daneses que presentan coledocolitiasis tienen incrementado el riesgo de padecer cáncer de vías biliares.

Kubo et al¹⁹⁰, ya comentado , también encuentra importante asociación entre la hepatolitiasis y las neoplasias malignas de las vías biliares, al igual que Su CH. et al¹⁹⁵.

E.4.9. QUISTES DE COLEDOCO, QUISTES BILIARES, DILATACIONES QUISTICAS DE LA VÍA BILIAR

Flanigan et al ¹⁹⁶ , encuentran predisposición al cáncer de vías biliares a los pacientes con quistes en la vía biliar, siendo el adenocarcinoma el más frecuente (70%) y el lugar de asiento más frecuente el interior de la pared del quiste.

La enfermedad de Caroli representa una dilatación quística sacular de las vías biliares, y por tanto también es motivo de incremento del riesgo de malignización, tanto de displasia , que describe Fozard et al ¹⁹⁷ , como de colangiocarcinoma directamente como publica Yoshikawa et al ¹⁹⁸ , Totkas et al ¹⁹⁹ , Balsells J. et al ²⁰⁰.

Existe una asociación significativa entre los quistes y los tumores malignos hepatobiliares, según Dayton y Flanigan, cuya incidencia varía entre el 2,5 y 28%, Mabrut JY, et al ²⁰¹.

La incidencia de malignidad está relacionada con la edad, aumentando de 0,7% en la primera década hasta más del 14% después de los 20 años de edad, siendo la edad media donde ocurre la malignización los 32 años. Solo un 57% es intraquística, su mayor incidencia es en los tipos I y IV de la clasificación de Todani ^{202, 203, 204, 205}. Su etiología se desconoce, pero se menciona que el estancamiento de bilis conlleva a mayor contacto con posibles carcinógenos biliares, o contenidos en la bilis, y estimularía el desarrollo y degeneración de epitelio maligno. No se conoce si la extirpación precoz en la infancia reduciría la incidencia de malignización, según Meng ²⁰⁶.

Tipo I: dilatación fusiforme del colédoco

Tipo II: dilatación de forma diverticular

Tipo III: coledococoele intraduodenal o intrapancreático

Variante A: compromete la confluencia del colédoco y el Wirsung.

Variante B: origen a partir de la ampolla de Vater.

Tipo IV: multiquística

Variante A: compromiso intra y extra-hepático

Variante B: confinada a la vía biliar extra-hepática

Tipo V: Síndrome de Caroli

Tipo VI : Dilatación quística del conducto cístico

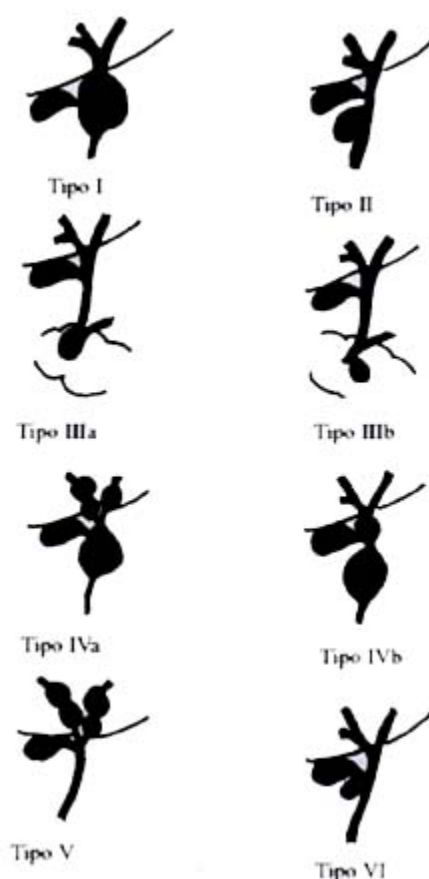


Figura 14 . Clasificación de Todani modificada de quistes del colédoco.

Kawarada et al ²⁰⁷, recomienda que los quistes de colédoco tipo IV, se traten con extirpación total de la vía biliar dilatada, incluida la mal-unión

pancreato-biliar , debido a su frecuente asociación con la malignidad, para evitar el desarrollo de cáncer en el conducto remanente y mejorar la supervivencia a largo plazo.

E.4.10. DRENAJES BILIO-ENTERICOS

Bettschart V., et al²⁰⁸ encuentran un incremento en la incidencia de cancer de vias biliares en los pacientes que son portadores de un drenaje bilio-enterico por causas benignas, y lo atribuye al papel agresivo para el epitelio biliar de los distintos elementos , como la irritación crónica de la mucosa por infecciones bacterianas, por ejemplo.^{209, 210 , 211, 212, 213, 214, 215.}

E. 4.11. MALDISPOSICIÓN DE LA UNION PANCREATICO- BILIAR

Matsumoto et al ²¹⁶ , la anomalía consiste en que el conducto biliar principal se une a una rama, ventral casi siempre, del sistema de los conductos pancreáticos, ocasionando un reflujo parcial de bilis en el sistema pancreático, que provoca en algunos pacientes episodios de dolor abdominal acompañado o no de elevación de enzimas pancreáticos en sangre. También se produce agresión de los enzimas pancreáticos en la mucosa de los conductos biliares, produciendo un efecto agresor para esa mucosa biliar. La investigación de fenómenos de proliferación de células epiteliales biliares, junto con mutaciones del gen K-ras, y mutaciones del gen supresor p-53, y otros cambios genéticos hacen considerar a la malformación descrita como un fenómeno de alto riesgo para sufrir cáncer de vías biliares.

Funabiki et al ²¹⁷ , encuentra que muchas malformaciones congénitas de quistes coledocales están asociadas a malunión pancreatico-biliar. Esta malformación ocasiona reflujos mutuos en la vía biliar y pancreática. Dicha malformación aumenta la incidencia de cáncer de las vías biliares en 4.9%. El epitelio biliar es agredido por substancia perjudiciales , por lo que el epitelio biliar en un intento de reparación de daños celulares sufre un fenómeno de hiperplasia, en la que se producen mutaciones en el gen K-ras y en el gen p-53, con sobre-expresión de la proteína p-53. Estos cambios pueden condicionar la secuencia "hiperplasia-carcinoma".

E.4.12. AGENTES QUIMICOS

Thorotrast (sustancia de contraste radiológico) se ha revelado como un agente carcinogénico muchos años después de su exposición según Khan SA et al ²¹⁸.

Sahani et al ²¹⁹, publica la causalidad de colangiocarcinoma por el medio de contraste radiológico densamente ionizado usado en los años 1950 y llamado thorotrast.

También se han relacionado a sustancias como las NITROSAMINAS y la DIOXINA como agentes carcinogénicos usados en la industria Hardell et al ²²⁰.

La exposición a distintos pesticidas se ha sospechado como fuente de cáncer de vías biliares extra-hepáticas pero no se ha podido demostrar una relación cierta. Schmeisser et al.²²¹

E.4.13. INFESTACION Y PARASITOSIS

La infestación crónica por determinados parásitos induce inflamación crónica que provoca daño oxidativo en el DNA del epitelio biliar infectado, lo que facilita una transformación maligna del mismo.

E.4.13.1. CLONORCHIS SINENSIS

Min Kyung Lim et al ²²², describen la relación entre el parásito **Clonorchis sinensis** y el desarrollo de colangiocarcinoma. Como dato epidemiológico la prevalencia de clonorchis sinensis en Chuncheon, Chungju, y Haman es de 2,1% ; 7,8% ; y 31,3% respectivamente y la incidencia de colangiocarcinoma en dichas poblaciones es de 0,3/100.000 ; 1,8/100.000 ; y 5,5/100.000 habitantes, en la república de Korea. ²²³.

Hai-Rim Shin ²²⁴, actualiza al 2010 todos los datos referente a la relación entre la infestación por Clonorchis sinensis y el colangiocarcinoma en Korea, y certifica todos los hallazgos publicados anteriormente por otros autores Kim HG, et al ²²⁵; Lim MK, et al ²²⁶.

CHINA

En estudios desde los años 1960 al 2003 la incidencia de ésta parasitosis en las distintas zonas de china varían desde 0,08% hasta 74,7%. Se describen provincias de alta prevalencia como Guangdong con 16,4%; Guangxi con 9,8%. En el estudio realizado en 2001-2004 en la villa de Zhaoyuan en la provincia de Heilongjiang el 87,8% de los residentes presentaron positiva infección en heces. También juega un papel importante la infestación por *clonorchis sinensis* según Lun ²²⁷. Todos éstos datos se corroboran en la publicación de Fang Y. et al ²²⁸.

TAIWAN

Las tasas de infestación se encontraban en 20-50% antes de 1980 en las areas endémicas de Miao-li en la zona norte de Taiwan. Existen distintas tasas a lo largo de su geografía, pero siempre altas, según Chen ER, et al ²²⁹, Yeh TC. et al ²³⁰.

KOREA

Es una zona de alta incidencia y prevalencia, sin grandes cambios en los últimos 30 años. El porcentaje de huevos en heces se encuentra en 4,6% en 1971; 2,6% en 1981; y 2,9% en 2004. La positividad de huevos en heces se encuentra en el doble en los hombres respecto a las mujeres. Se ha relacionado las zoonosis con la existencia de cáncer de vías biliares, Rim ²³¹, Kim ²³², y Ju ²³³

VIETNAM

Tambien hay variaciones respecto a las zonas geográficas, pues en el norte se publica un 26% de infestación en el estudio realizado en 1999-2000. La prevalencia es mayor en hombres que en mujeres, Verie P. et al ²³⁴ . Se podría reducir la misma con la implantación de la producción por acuicultura de pescado, controlando así su salubridad.

E.4.13.2. OPISTORCHIS VIVERINI

Kurathong et al, ²³⁵ realizan un estudio en el Noreste de Thailandia en enfermos parasitados por **Opisthorchis viverrini**, encontrando una alta incidencia de cáncer de las vías biliares en contra del grupo de enfermos no parasitados por opisthorchis, con la propuesta patogénica similar a la parasitosis con clonorchis sinensis, y concluyendo que la infestación con opisthorchis viverrini consituye un elemento de alto riesgo para sufrir cáncer de vías biliares., Honjo S, et al ²³⁶, Kaewpitoon N, et al ²³⁷.

En general en Asia se relaciona la infestación con éste parásito con la incidencia de carcinoma de las vías biliares, Watanapa P ²³⁸.

THAILANDIA

En un estudio realizado en 1980-1981, se ponen de manifiesto las distinta tasas con respecto a las zonas geográficas; así la prevalencia en el norte es de 5,6%; en el nor-este es de 34,6%; en la zona central es de 6,3% y en sur es de 0,01%; por lo tanto aunque se trata de un país con carácter endémico para dicha infestación su afectación no es uniforme, aún siendo alta, Harinasula C, et al ²³⁹, Jongsuksuntigul P, et al ²⁴⁰.

LAOS

Un estudio en niños de 17 provincias detectó una tasa 10,9%. En las zonas adyacentes al rio Mekong se han encontrado tasas de 32% en Khammuane, 21,5% en Saravane y 25,9% en Savannakhet, la infestación en éste país es sumamente persistente, según Rim HJ, et al ²⁴¹, Sayasone S., et al ²⁴².

CAMBODIA

La prevalencia publicada se encuentra en 4%, publicación de Lee KJ, et al ²⁴³.

VIETNAM

Se describe el país como endémico para opisthorchis viverrini, sobre todo la parte central y sur del mismo.

E.4.14. OTROS FACTORES

Shaib et al ²⁴⁴, no encuentra diferencias en la prevalencia del cancer de vias biliares en relacion a consumo de tabaco, padecimiento de diabetes.

Se ha descrito un aumento del riesgo de padecer cancer de vias bilares en pacientes que padecen tirototoxicosis, pancreatitis cronica, infeccion del virus C de la hepatitis, hepatopatía cronica no alcoholica, y obesidad, Sorensen et al ²⁴⁵.

Giammarco Fava, et al ²⁴⁶ , hace ver que la LEPTINA, hormona que regula la homeostasis calórica, y que esta incrementada en los pacientes obesos; estimula el crecimiento, migración, e inhibe la apoptosis de las células del colangiocarcinoma.

A Mancino et al ²⁴⁷, constata que los estrógenos estimulan la proliferación de las células del colangiocarcinoma mediante la inducción de la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular.

La cirrosis hepatica de cualquier etiologia es un factor que incrementa el riesgo de padecer cancer de vias biliares, Sorensen et al ²⁴⁵

F. QUIMIOPREVENCIÓN Y CÁNCER

La quimioprevención es la reducción del riesgo de padecer cancer en general o algun tipo de cancer consiguiendo con el uso de determinadas sustancias quimicas, fármacos o micronutrientes; tambien es la reducción de la incidencia de determinado cancer en personas predispuestas al usar determinadas sustancias. Siempre se ha sospechado ese tipo de virtud de algunos compuestos naturales o artificiales. Actualmente todas éstas acciones se evalúan en estudios de grandes numeros de pacientes en metaanálisis ,muchos de ellos en curso .

Se define micronutrientes a aquellas sustancias aportadas por la dieta y que suponen menos de 0.005% del peso corporal.

F.1.-ANTIOXIDANTES.

Betacaroteno:

Se han publicado unos estudios epidemiologicos en donde el uso de betacaroteno supondria una disminucion del riesgo de cancer especialmente del cancer de pulmon. En contraposicion se han evaluado en estudios randomizados el

efecto del uso del betacaroteno como suplemento no encontrándose variaciones en la incidencia ni en la mortalidad (WCR 2008, WHO). Igualmente no se ha encontrado variación en el riesgo de cáncer de próstata al administrar suplementos de betacaroteno. Muy al contrario se ha encontrado tras un metanálisis de estudios randomizados que los suplementos de betacaroteno incrementan significativamente (24%) el riesgo de cáncer de pulmón entre los fumadores corrientes. Igualmente no ha sido positivo el resultado en su uso para la prevención del cáncer de piel. No se han encontrado estudios referente al cáncer de vías biliares.

Vitamina A y retinoides:

Los estudios con la administración de estas sustancias no han demostrado efecto positivo de prevención de los tipos de cáncer estudiados. Siendo responsable de la inducción del doble de fracturas de cadera al antagonizar la acción fisiológica de la vitamina D.

Vitamina C:

Es uno de los más importantes elementos contra los radicales libres pero su uso no ha demostrado efecto beneficioso en la quimioprevención del cáncer.

Vitamina E:

Posee unas propiedades antioxidantes importantes, pero en los estudios realizados con suplementos de ella no ha demostrado efecto en la reducción del cáncer de pulmón, pero si se ha encontrado una reducción del 34% en la incidencia del cáncer de próstata, no logrando un efecto positivo su uso en la reducción del cáncer en mujeres en estudios controlados con placebo. No hay estudios referente al cáncer de vías biliares. Siendo más preocupante los resultados de 16 estudios randomizados sugieren de que la suplementación con altas dosis de vitamina E pueden incrementar todas las causas de mortalidad por enfermedades.

F. 2.- SELENIO

Se ha publicado (WCR 2008), diversos estudios con suplementos de selenio encontrando efectos beneficiosos en prevenir el cancer de piel no melanotico, y el cancer colorectal y prostático; merced el primero a la reducción en el número de polipos colonicos. En general se ha relacionado una disminución de incidencia de cancer de piel , colon y prostata solo en varones que presentan bajos niveles de selenio en suero, produciendose mayor riesgo en varones con niveles altos de selenio en suero.

F.3.- MICRONUTRIENTES EN GRUPOS CON MALAS CONDICIONES NUTRICIONALES

Se ha encontrado una disminucion del riesgo de distintos canceres a sujetos con malas condiciones nutricionales a los que se les ha suministrado durante 5 años suplementos de betacarotenos, vitamina E, selenio, y elementos traza, disminuyendo así mismo la mortalidad.

F.4.-PREPARADOS MULTIVITAMINAS

El Instituto Nacional de la Salud de USA no ha encontrado evidencias de que preparados multivitaminicos puedan reducir el riesgo de cancer o de otras enfermedades cronicas. (WCR 2008).

F.5.- ACIDO FOLICO

El acido folico juega un importante papel en la reparacion del ADN dañado y en reacciones de sintesis y metilación, pero en dos estudios randomizados controlados con placebo han indicado que los suplementos con Acido fólico, en realidad, incrementan el riesgo de cancer colorectal y prostático y la producción de polipos adenomatosos. (WCR 2008).

F.6.-VITAMINA D

Se han publicado estudios contradictorios criticados por su metodologia estadística, siendo, al final, tenido en cuenta un metaanálisis randomizado en el que se administra vitamina D y calcio siendo efectivos para reducir todo tipo de mortalidad por enfermedades y cancer.(WCR 2008).

F.7.- (NSAID) ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Tan solo se han encontrado disminucion de polipos de colon con el uso de los mismos asi como sulindac, AAS, piroxicam e indometazina, en especial en familias con poliposis colonica familiar, no asi en la disminición del riesgo de cancer propiamente dicho.(WCR 2008).

JUSTIFICACION DEL TRABAJO

El cáncer de las vías biliares extra-hepáticas es una patología poco frecuente, aunque la esperanza de vida creciente, y el aumento de incidencia del cáncer en general provocará un progresivo incremento del mismo. Son pocos los datos sobre su incidencia, curso y evolución especialmente en España, y concretamente en la Comunidad de Madrid.

El estudio "EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER DE VÍAS BILIARES EXTRAHEPÁTICAS EN HOSPITALES PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA", creemos que puede aportar un vacío de conocimiento en éste área, contribuyendo a su mejor comprensión y facilitando la toma de decisiones en su diagnóstico y su mejor prevención y tratamiento.

OBJETIVOS

- 1.- Conocer la epidemiología descriptiva del cáncer de las vías biliares extra-hepáticas en la población de estudio.
- 2.- Conocer la epidemiología analítica de variables del cáncer de las vías biliares extra-hepáticas existentes en el Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la Comunidad de Madrid.
- 3.- Describir y analizar los tratamientos utilizados.
- 4.- Estudiar la mortalidad del cáncer de vías biliares extra-hepáticas.
- 5.- Valorar la demora terapéutica y la expectativa de vida del cáncer de vías biliares extra-hepáticas.
- 6.- Describir la supervivencia global, por las variables de persona y por las relacionadas con el tumor y su tratamiento.
- 7.- Estimar el "peso" de las variables que influyen en la supervivencia del tumor.

A.- DEL SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CANCER

La población estudiada en éste trabajo procede de la Base de Datos del Registro Central de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la Comunidad Autónoma de Madrid ²⁴⁸ .

El Registro Central de Tumores de la Comunidad de Madrid recoge del Sistema de Intercambio de Datos de la Comunidad de Madrid y procesa la información que le llega de los distintos Hospitales Públicos incluidos en el programa.

En todo el proceso de trabajo se han guardado las normas establecidas de confidencialidad vigentes en la legislación actual ²⁴⁹ , ²⁵⁰ .

Las fuentes que se emplean para obtener los datos son:

- 1.- Archivo de historias clínicas
- 2.- Anatomía Patológica
- 3.- Admisión de Enfermos (CMBD)
- 4.- Informes de Alta Médica
- 5.- Comité de Tumores
- 6.- Servicios de Oncología Médica y Radioterápica

Una vez que la información se encuentra en la base de datos del registro hospitalario es remitida al registro central, el cual se encuentra sistematizado mediante una aplicación informática que separa la gestión de la evaluación y el control de calidad.

La aplicación de gestión está orientada para la gestión diaria de los Hospitales donde se instala. La aplicación de estudio se orienta al estudio y control de calidad de los datos suministrados por los diferentes hospitales al SIDC.

En ésta base de datos se define CASO a todo paciente con un tumor diagnosticado cuyo código de comportamiento (5º dígito según la CIE-03) (Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. Tercera Edición) sea igual o superior a 2²⁵¹ .

En lo relativo a la relación que éste tiene con el hospital, se define como CASO a aquel paciente con un tumor que acude al hospital para su diagnóstico y/o tratamiento total o parcial; y se define como CONTACTO a aquel paciente con un tumor que acude a algún Servicio del hospital de forma puntual, sin que existan precedentes y sin que parezca previsible un seguimiento del mismo por parte del Hospital. Los contactos no son registrados.

B.- CARACTERISTICAS DE LA POBLACION

Consta de 378 pacientes diagnosticados de cáncer de vías biliares extrahepáticas en el periodo que transcurre desde Enero de 1990 al 31 de Diciembre de 2004, lo que supone 14 años de seguimiento.

El concepto de cáncer de vías biliares es aquel que maneja el Registro, y que codifica de acuerdo con la Clasificación de Enfermedades para Oncología. CIE-0, de la OMS en su 3ª versión de la Organización Panamericana de la Salud.

En ésta clasificación el cáncer de Vías biliares se codifica CIE-10, C- 24. Las sub-localizaciones están detalladas el capítulo de variables proporcionadas por el SIDC.

VARIABLES UTILIZADAS

DE LAS VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC

El conjunto de datos que se recogen en el SIDC (Sistema de Intercambio de Datos de la Comunidad de Madrid). Manual de procedimientos de los registros de tumores hospitalarios:

- Registro General.
- Registro de Tumores Infantiles.
- Registro de Cáncer de Vías biliares

- Estándares y Diccionario de los Datos
- Oficina Nacional de Coordinación Oncológica Comunidad Autónoma de Madrid, editor. Versión 4.3. Madrid, SIDC/ORCO, Consejería de Sanidad Comunidad Autónoma de Madrid, para cada tumor registrado es el siguiente:

DATOS DE FILIACION

Identifican al paciente. Estos datos, como ya ha sido mencionado no han estado disponibles en el desarrollo de éste trabajo a fin de mantener la intimidad y confidencialidad de los pacientes.

Se dispone del Código de Institución, la Zona Sanitaria, el Municipio de procedencia del paciente, la fecha de nacimiento y la edad; todos éstos últimos se utilizan por estar disponibles.

1. **SEXO**
2. **EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO**
3. **CODIGO DE LA INSTITUCIÓN**
4. **ZONA SANITARIA**
5. **MUNICIPIO DE PROCEDENCIA**

DATOS DEL DIAGNOSTICO

6. FECHA DEL PRIMER DIAGNOSTICO

La fecha de la sospecha o diagnóstico de cáncer por un médico, incluso aunque no se confirmado histológicamente hasta una fecha posterior o no se llegue a realizar el estudio histológico, pero se mantenga el diagnóstico clínico. Esta es la fecha de control para el seguimiento.

7. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO EN OTRO CENTRO.

Diagnóstico del tumor que se registra. El tratamiento solo es el previo que se haya realizado al tumor que se registra.

- 1.- NO
- 2.- Diagnosticado pero no tratado
- 3.- Diagnosticado y tratado en otro centro
- 9.- Sin información.

8. BASE DEL DIAGNOSTICO DE CANCER EN OTRO CENTRO.

Recoge la información relativa a la exploración que ha conducido a un diagnóstico tumoral, en un centro no subsidiario del SIDC.

- 0.- NO
- 1.- Clínica solamente.
- 2.- Investigaciones o pruebas complementarias (Rx, endoscopia,..., etc)
- 3.- Cirugía diagnóstica o exploratoria.
- 4.- Pruebas bioquímicas o inmunológicas específicas.
- 5.- Citología o Hematología
- 6.- Histología.
- 9.- Desconocido

9. FECHA DE LA PRIMERA CONSULTA EN EL CENTRO QUE INFORMA

10.- FUENTE DE INFORMACION

Es el servicio a través del cual se obtiene la información del caso de cáncer que se registra.

- 1.- Admisión
- 2.- Anatomía Patológica

3.- Otros Servicios

4.- Archivo

5.- Oncología

6.- Otros

7.- Desconocido.

11.- BASES DEL DIAGNOSTICO DEL CENTRO QUE INFORMA

Se codifica igual que la variable “6” pero añade:

6.- Diagnosticado por histología/citología en otro centro.

7.- Histología.

8.- Autopsia.

9.- Desconocido

DATOS DEL TUMOR

12.- CODIFICACION TOPOGRÁFICA. LOCALIZACION TUMORAL.

Se codifica con arreglo a la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. CIE-3 de la OMS en su 3ª versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003. 251

Los códigos topográficos de la CIE-0 tienen cuatro dígitos, la letra C seguida de tres dígitos. El tercero indica localizaciones diferentes, mientras que el cuarto determina las sub-localizaciones.

El término SAI, es la abreviatura de “*Sine Alter Indicatio*” (sin otra especificación), y se emplea cuando el patólogo o el clínico no especifica más allá de la generalidad, tanto topográfica como después en el caso de la histología.

13.- VESICULA : C-23

Recoge el número de casos de cáncer en la vesícula biliar según las distintas localizaciones

14.- VIAS BILIARES EXTRAHEPÁTICAS :

C-24.- Otras y no especificadas partes de la vía biliar

C-24.0.- Vías biliares extrahepáticas

- .-Vías biliares SAI (NOS)**

- .-Colédoco**

- .-Conducto biliar hepático común**

- .-Cístico**

- .-Conducto biliar hepático (dcho, izdo)**

- .-Esfinter de Oddi**

C-24.1.-Ampolla de Váter

- .- Región periampular.**

C-24.8.- Lesión de sitios contiguos

C-24.9.- Tumor maligno de vías biliares en parte no especificada

Recoge el número de casos de cáncer en los conductos biliares hepático derecho, hepático izquierdo, hepático común, colédoco, cístico, incluyendo el colédoco intra-pancreático, y el conducto biliar ampular,(ampolla de Vater).

No se incluyen las localizaciones pancreáticas.

15.- RELACIÓN CON OTROS TUMORES.

Informa sobre la relación con el resto de otras neoplasias del organismo independientemente de su distinto origen.

16.- CODIFICACION MORFOLÓGICA. HISTOLOGÍA DEL TUMOR.

Se aplica la nomenclatura de la CIE-03, con arreglo a las histologías encontradas. (por ejemplo : 8480/3 = adenocarcinoma mucinoso)

17.- EXTENSION TUMORAL

El grado de extensión tumoral hace referencia a aquella extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y/o el primer tratamiento. En la actualidad el SIDC se encuentra en el periodo de transformación de sus categorías, para adaptar el standard determinado por el SEER y el KCR (Kentucky Cancer Registry). Sin embargo, nuestras categorías son las vigentes en el momento del estudio:

1.- In situ: Tumor maligno no invasivo, localizado en la mucosa habitualmente, la lamina basal no está afectada.(actualmente solo vigente para algunos órganos)

2.- Localizado: El tumor está localizado en el órgano del origen. Independientemente de la categoría "T", el "N"= 0.

4.- Regional: El tumor está extendido por continuidad a otros órganos. Nuestra versión no diferencia entre "Regional SAI", por extensión directa a ganglios linfáticos o ambas como recoge actualmente el SIDC. El "N"= 1.

6.- Diseminado: Actualmente recogida como "Metástasis a distancia". Implica la extensión sin continuidad aparente, el tumor ha crecido más allá de los tejidos adyacentes y ha desarrollado tumores secundarios o metastásicos. Independientemente del "T" y del "N"; M= 1.

9.- Desconocido: No existe suficiente información para determinar fehacientemente el grado de extensión tumoral.

Esa preciso utilizar ésta numeración y no una correlativa, para mantener la compatibilidad con lo propuesto por la OMS y la UICC (ICPDES) ²⁵².

Esta clasificación encuentra su correspondencia con el estadiaje TNM, edición del 2002 ²⁵³, para la localización "vías biliares", reflejada en la tabla adjunta.

Estadio	T	N	M	Estadio SIDC
0	Tis	N0	M0	In situ
I	T1	N0	Mo	Local
IIA	T2	N0	M0	Local
	T3	N0	M0	Local
IIB	T1	N1	M0	Regional
	T2	N1	M0	Regional
III	T3	N1	M0	Regional
	T4a	N0	M0	Local
	T4a	N1	M0	Regional
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Diseminado

Tabla 2. Estadíaje cáncer vías biliares: correspondencia entre TNM y la empleada en el estudio.

18.- TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

La presencia de más de un tumor maligno en el mismo individuo. Según los criterios de la IARC: Curado MP et al ²⁵⁴.

La presencia de dos o más tumores primarios no depende del tiempo de presentación.

Cáncer primario es aquel que se origina en una localización de tejido primario, no siendo una extensión, recurrencia o metástasis.

Otro tumor primario o múltiple es aquel que presenta:

- Igual localización pero diferente histología.
- Igual histología pero diferente localización. Bien simultáneos (sincrónicos), o bien sucesivos o consecutivos (metacrónicos).
- Distinta histología y diferente localización.

Nuestra variable adopta las siguientes posibilidades de respuesta:

0.- NO

1.- Si, verdadero.

2.- Segundo tumor clínico.

3.- Dudoso.

9.- Sin especificar o desconocido.

El TPM (tumor múltiple primario) verdadero es aquel con un diagnóstico confirmado **con biopsia**, mientras que el clínico es aquel en el que falta dicha confirmación.

DATOS DEL TRATAMIENTO

19. TRATAMIENTO EN OTRO CENTRO

Se recoge:

- 0 No aplicable
- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 3 Cirugía + Radioterapia
- 4 Quimioterapia
- 5 Cirugía + Quimioterapia
- 6 Radioterapia + Quimioterapia
- 7 Cirugía + Radioterapia + Quimioterapia
- 8 Otras terapias
- 9 Desconocido, sin información

20. FECHA DEL PRIMER TRATAMIENTO EN OTRO CENTRO

Fecha en la que se inicia el tratamiento anterior.

21. FECHA DEL PRIMER TRATAMIENTO EN EL CENTRO QUE INFORMA

22. TRATAMIENTO EN EL CENTRO QUE INFORMA

Son cinco variables secuenciales que informan sobre el tratamiento que ha llevado el paciente por su tumor primitivo durante los 6 primeros meses después del diagnóstico.

No se incluye el tratamiento por recidivas.

- 0 Sin tratamiento
- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 3 Trasplante de Médula Ósea (TMO) (no usado en cáncer de vías biliares)
- 4 Quimioterapia
- 5 Hormonoterapia
- 6 Inmunoterapia
- 7 Tratamiento paliativo o sintomático
- 8 Otras terapias
- 9 Desconocido o sin información

23. EVOLUCIÓN

Cada aniversario se codifica como variable "revisión 1", "revisión 2", y así sucesivamente, recogándose en cada una de ellas, información sobre el estado vital del paciente:

- 0 No aplicable
- 1 Vivo, libre de enfermedad
- 2 Vivo, con tumor
- 3 Vivo, sin otra especificación
- 4 Fallecido
- 8 Sin información
- 9 Desconocido, o perdido definitivamente

DATOS DEL FALLECIMIENTO Y SUPERVIVENCIA**24. FECHA DE LA MUERTE.****25. CAUSA DE LA MUERTE RESPECTO AL TUMOR.**

Registra la causa que ha llevado al paciente a la muerte, para poder diferenciar cuando se debe al propio tumor, y cuando a otras causas.

Es imprescindible, en los cálculos de mortalidad o supervivencia, pues nos permite seleccionar los casos en los que la muerte se debe exclusivamente al cáncer.

Los ítems de la variable son:

- 0 Vivo, no aplicable
- 1 Progresión tumoral
- 2 Complicaciones clínicas
- 3 Toxicidad del tratamiento
- 4 No relacionada con el tumor
- 9 Sin información

26. FECHA DEL ÚLTIMO CONTACTO

Es la fecha en la que se ha tenido la última noticia del paciente, bien por visita al hospital, contacto telefónico, intermediarios, o por el fallecimiento, en cuyo caso coincide con la fecha de la muerte.

Es imprescindible para el "Análisis de Supervivencia".

27. SUPERVIVENCIA

Es el tiempo en meses, desde la fecha de diagnóstico, hasta la fecha del último contacto con el paciente.

28. ESTADO

Informa sobre el estado del paciente en el último contacto que se establece con él:

- 1 Vivo
- 2 Fallecido
- 3 Sin información

DE LAS VARIABLES MODIFICADAS / TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS VARIABLES

En función de la literatura o de las necesidades del análisis estadístico se han añadido nuevas variables de EDAD, HISTOLOGÍA, DIAGNÓSTICOS POR QUINQUENIOS, LOCALIZACIÓN ANATÓMICA, TPM, TRATAMIENTOS, TRATAMIENTOS AGRUPADOS, RETRASO EN EL COMIENZO DEL TRATAMIENTO, Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD:

1. Edad

Se han realizado 3 variables de edad, con diferentes agrupaciones para facilitar su posterior discusión. De ésta forma, obtenemos la variable "edad en quinquenios", "edad en decenios", y "Mayores / menores de 65 años".

"Edad en quinquenios"

La población estudiada ha sido segmentada en 15 grupos de edad para conseguir grupos representativos y facilitar su estudio estadístico.

"Edad en decenios"

La realiza el SEER (267), y determina 7 grupos: Menor de 25 años; 25-35; 35-44; 45-54; 55-64; 65-74; 75 o más años.

"Mayores / menores de 65 años"

Determinada por la observación del análisis estadístico de los datos, permite posteriormente un mejor análisis de las asociaciones con las demás variables.

2. HISTOLOGÍA

La variable " HISTOLOGÍA" que proporciona el SIDC, se agrupó, por motivos estadísticos, en 3 variables:

"GRUPOS HISTOLOGÍA según CIE - 03"

Agrupamos los casos en función de los grandes grupos histológicos, según los tres primeros dígitos de su codificación CIE - 03, en:

- 1 Neoplasia SAI
- 2 Neoplasia Epitelial SAI
- 3 Carcinoma "in situ"
- 4 Adenocarcinoma, no especificado de otra forma (NOS)
- 5 Adenocarcinoma tipo intestinal
- 6 Adenocarcinoma mucinoso
- 7 Adenocarcinoma de células claras
- 8 Carcinoma de células en anillo de sello
- 9 Carcinoma adenoescamoso
- 10 Carcinoma de células escamosas
- 11 Carcinoma de células pequeñas (células en avena = oat cells)
- 12 Carcinoma no diferenciado
 - Fusiforme y tipo de células grandes
 - Tipos de células pequeñas
- 13 Papilomatosis
- 14 Carcinoma NOS
- 15 Rabdomiosarcoma embrionario
- 16 Leiomiosarcoma
- 17 Histiocitoma fibroso maligno

"Histologías agrupadas"

Se agregaron para evitar la dispersión de los datos y se distinguieron 4 grandes grupos. Así la variable creada contempla:

- 1 Adenocarcinoma
- 2 Colangiocarcinoma
- 3 Carcinoma SAI
- 4 Tumor maligno sin confirmación histológica.

3. Número de diagnósticos por sexenios

El tiempo total del estudio se dividió en tres periodos, para valorar la evolución del número de diagnósticos:

1990-1994; 1995-1999; 2000-2004.

4. Localización anatómica

La variable "localización" se desglosó en una nueva atendiendo a criterios anatómicos e histológicos. Así pues, la nueva variable es:

"Tercios"

Recoge la información que determina si el tumor asienta en los conductos biliares proximales (hepático derecho, hepático izquierdo, confluencia de ambos conductos hepáticos "Klastkin"); conducto biliar medio (propiamente el colédoco y cístico); y la región ampular (vía biliar correspondiente a la ampolla de Váter); y vías biliares SAI.

- 1 Proximal
- 2 Medio
- 3 Ampular
- 4 SAI

Para usar mejor los datos que nos suministra el Registro Central de Tumores de la Comunidad de Madrid, hemos empleado la siguiente clasificación para la localización anatómica:

1 Vías biliares extrahepáticas

2 Ampolla de Váter

3 Vías biliares SAI

4 Sitios contiguos.

"Extensión tumoral definitiva"

Agrupar la extensión del tumor en "3" categorías principales: localizado, regional, y diseminado.

1 Localizado

2 Regional

3 Diseminado

6. TPM agrupados.

Una vez comprobado que no existen diferencias significativas entre las categorías "Si, verdaderos" y "Si, clínicos", se agruparon para evitar la dispersión de los datos en :

1 Existen TPM

2 No existen TPM

7. Referentes al tratamiento

"Tratamientos combinados"

Sintetiza en una sola variable, los diferentes esquemas terapéuticos seguidos por los pacientes. Es el resumen de las variables secuenciales que ofrece el registro.

0 Sin tratamiento

- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 21 Radioterapia + Cirugía
- 24 Radioterapia + Quimioterapia
- 27 Radioterapia + Paliativos
- 4 Quimioterapia
- 41 Quimioterapia + Cirugía
- 42 Quimioterapia + Radioterapia
- 44 Quimioterapia + Ciclos
- 47 Quimioterapia + Paliativos
- 7 Paliativos
- 8 Otras
- 84 Otras + Quimioterapia

"Secuencia de tratamientos más frecuentes"

Realizada para analizar los esquemas terapéuticos más frecuentemente empleados:

- 1 **Cirugía**
- 2 Radioterapia (**otro tratamiento no quirúrgico**)
- 3 Quimioterapia (**otro tratamiento no quirúrgico**)
- 4 Cirugía + Quimioterapia (**cirugía + otro tratamiento**)
- 5 Radioterapia + Quimioterapia (**otro tratamiento no quirúrgico**)
- 6 Quimioterapia + Radioterapia (**otro tratamiento no quirúrgico**)

7 Quimioterapia + Radioterapia + Cirugía (**cirugía +otro tratamiento**)

8 Desobstrucción paliativa

9 Resto

"Tratamientos agrupados"

Realizada para analizar los esquemas terapéuticos que "incluyen Cirugía".

0 Cirugía (**solo cirugía**)

11 2ª Cirugía

12 Cirugía + Radioterapia (**cirugía + otro tratamiento**)

14 Cirugía + Quimioterapia (**cirugía + otro tratamiento**)

17 **Paliativo**

18 **Otro tratamiento no quirúrgico**

8. Exitus (Fallecidos)

Dado que la variable "Causa de la muerte" contabiliza el número de vivos entre sus categorías, fue preciso realizar una variable nueva eliminándolos.

9. Retraso en el comienzo del tratamiento (Demora)

Es la diferencia , en días, entre la fecha del diagnóstico y la del inicio del tratamiento.

1 Menos de 40 días

2 De 41 a 82 días

3 Más de 82 días

También se realizó una variable "Demora mayor / menor de 40 días" agrupando, por criterios estadísticos entre :

1 **Menos de 40 días**

2 40 y más días

9 TRATAMIENTO ESTADISTICO

El análisis de los datos se llevo a cabo con el software estadístico del programa SPSS para Windows versión 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS, Inc. Chicago, Illinois, USA) ²⁵⁵.

9.1 ESTADISTICA DESCRIPTIVA

Se realiza la descripción de nuestra población a través de las diferentes variables, mediante tablas y graficas de frecuencias y porcentajes.

9.2 ESTADISTICA ANALITICA

Las relaciones entre las variables cualitativas, se analizaron mediante la **CHI CUADRADO** de Pearson o mediante el **Test Exacto de Fisher** cuando fue preciso.

Asimismo, se realizaron, cuando estuvieron indicados, análisis de regresión, para valorar las correlaciones ²⁵⁶.

La significación se consideró a nivel de **p< 0,05**

9.3 ANALISIS DE SUPERVIVENCIA

La supervivencia se analizó mediante el Método de Kaplan & Meier, o de estimación del producto límite ²⁵⁷. El método utiliza el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que, habiendo llegado vivo al final del intervalo “K”, sobreviva también al “K+1”. El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, irá proporcionando las tasas acumuladas de supervivencia, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de ellos ²⁵⁸

Se consideran “casos censurados”, aquellos en los que no se ha producido la muerte y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia es analizada en función de las distintas variables expuestas.

Los resultados se expresaron en porcentajes de supervivencia acumulada al 1º año, 5º año, y 10º año, desde la fecha del diagnóstico.

Se obtuvieron las tablas de supervivencia, el tiempo medio de supervivencia en meses, así como las curvas de supervivencia (función de supervivencia acumulada)²⁵⁹.

La influencia de las distintas variables en la supervivencia se analizó mediante el Método de Log Rank (Mantel- Cox), Tarone-Ware y Breslow (Generalizado de Wilcoxon). Los niveles de significación utilizados fueron del **0,05 y del 0,001**.^{258, 259}.

9.3.1 SUPERVIVENCIA A TIEMPO COMPLETO O SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA

Es la tasa de supervivencia acumulada, definida como el tiempo de vida entre el diagnóstico y la muerte del paciente, exclusivamente, por causa de la progresión tumoral; esto es, por la propia enfermedad tumoral estudiada.

Nos permite comparar la expectativa de vida del paciente con el tipo de cáncer estudiado en relación con la de otro individuo sin cáncer.

9.4 ANALISIS DE COX

Las variables que resulten estadísticamente significativas en el análisis de Kaplan-Meier, serán incluidas en el multivariante utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox , .

Mediante éste análisis se establece una jerarquía entre los distintos factores pronósticos. La estabilidad del modelo se asegura mediante la introducción de las variables con el sistema de Wald , .

Se realiza una codificación de parámetros simples de las variables categóricas, al primer nivel, referenciandolas a la categoría de mejor

supervivencia. Tanto las variables continuas como las categóricas serán transformadas en variables “dummy”, estableciéndose los correspondientes puntos de corte, determinándose K-1 niveles, mediante método parcial; en todo momento el nivel de referencia ha sido el primero ²⁶⁰.

Mediante éste análisis se establece una jerarquía entre los distintos valores pronósticos. La estabilidad del modelo se asegura mediante la introducción de las variables con el modelo de Wald.

Siempre se ha trabajado con un nivel de significación $<0,05$; no obstante hay autores que para los fenómenos biológicos admiten un nivel de significación menos restrictivo ²⁶¹ .

Se han construido una serie de modelos en los que , en un principio , se tomaron todas aquellas variables que presentaron un nivel de significación; posteriormente se construyeron otros modelos en los que ya no figuraban aquellas variables que en los anteriores habían perdido significación.

El sistema proporciona todos los pasos ,con las variables introducidas en cada uno de ellos hasta que se obtiene una ecuación final con las variables significativas (proporciona los coeficientes y su intervalo de confianza).

Este método es preciso pero a la vez muy tedioso, ya que la estabilidad del modelo se puede afectar por diferencias muy pequeñas (un límite inferior del intervalo de confianza rondando la unidad en el que hemos construido con respecto al anterior).

Ante estas situaciones ha de prevalecer la plausibilidad biológica del evento ^{262, 263} .

Esta metodología se emplea con bastante frecuencia a la hora de abordar la problemática de la supervivencia desde hace relativamente poco tiempo ²⁶⁴ .

9.5 REGRESION LOGISTICA

Para realizar la regresión logística el soporte informático permitió realizar tantos modelos individuales como variables predictivas teníamos y un modelo global, que incluyó todas.

Con aquellas variables , que bien en los modelos individuales, bien en el modelo global mostraron la mínima significación requerida ($p < 0,05$) , se construyó un modelo inicial ²⁶⁵.

Sobre éste último se realizó un "stepwise", es decir , añadir a dicho modelo las variables que inicialmente se excluyeron , y excluir una a una las que lo conforman.

Tras realizar las posibles interacciones se obtiene un modelo final ^{261, 266, 267}.

El estadístico Wald= W y G , se tomaron de acuerdo a Hosner-Lemeshow ^{268, 269} , nos traduce si la curva se distribuye como una normal y nace de dividir los distintos coeficientes beta entre sus correspondientes errores standard . La comparación de los diferentes modelos se efectúa por medio del likelihood ratio (G) , no siendo más que un test de verosimilitud, quien nos efectúa una distribución de Chi- cuadrado, ahora solo nos queda comprobar si el valor de "p" es igual, mayor o menor de 0,05.

RESULTADOS

A. DESCRIPTIVA

El estudio descriptivo consta a su vez de dos grandes apartados: primero el que incluye las características de la población, las características del tumor y las del diagnóstico y tratamiento; segundo el capítulo de la mortalidad, donde se trata de la mortalidad prematura y quirúrgica, así como se relacionan las diferentes variables con la misma.

Con el objeto de facilitar la lectura de los resultados, se ha procedido a presentar de forma conjunta la descripción de nuestra población, con el análisis de las posibles asociaciones entre las distintas variables.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

La población objeto de este estudio está formada por 378 pacientes diagnosticados de cáncer de vías biliares extra-hepáticas en el período comprendido entre 1990 y 2009 ambos inclusive.

Los datos relativos a dicho estudio han sido recogidos de la base de datos del Registro Central de Tumores de la Comunidad de Madrid .

El número de pacientes diagnosticados ascendió desde 1990 hasta 1995, manteniéndose prácticamente estable en 2º y 3º quinquenio, para disminuir drásticamente en el 4º y último quinquenio.

Si examinamos el número de pacientes diagnosticados en cada año, podemos comprobar cómo se produce un rápido ascenso desde 1990 hasta 1992, persistiendo con progresivo y moderado ascenso una meseta hasta el 2005, con posterior descenso.

PRESENTACIÓN DE LOS PACIENTES POR QUINQUENIOS

El diagnóstico de cáncer de vías biliares, en nuestro grupo se ha producido con distinta frecuencia según el quinquenio que estudiemos, así en el 1º, desde 1990 hasta 1994, se diagnosticaron 80 casos (21,2%), en el 2º desde 1995 hasta 1999 se notificaron 136 (36%); en el 3º desde 2000 a 2004 fueron 127 (33,6%) y en el 4º y último 35 casos (9,3%).

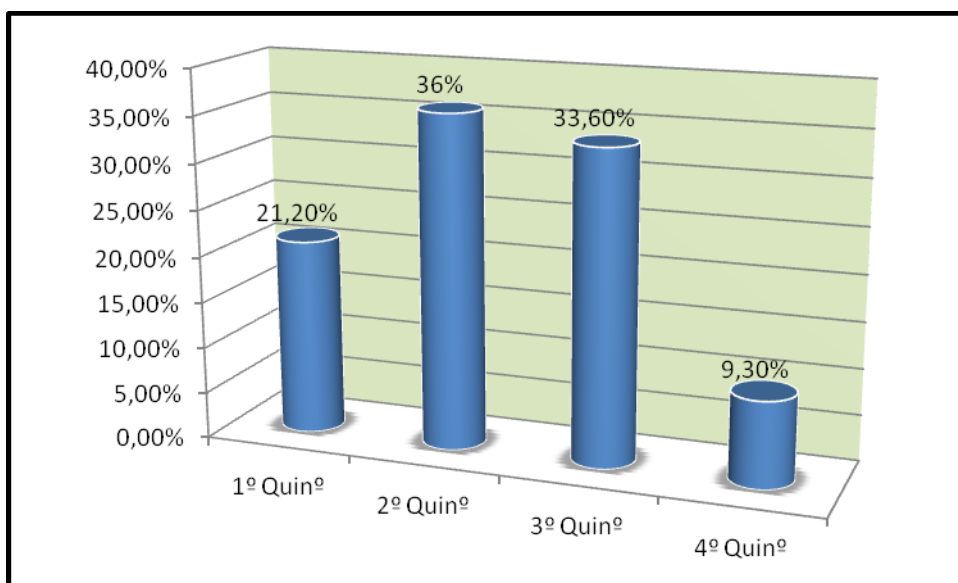


Gráfico 2. Gráfico de número de casos diagnosticados en cada quinquenio

EDAD

Los pacientes en el momento del diagnóstico tenían edades comprendidas entre 30 y los 89 años, siendo la edad media 70 años (69,8 años), y una mediana de 71,4 años, con una desviación estándar de 12,2 años.

En los hombres la edad media es de 67 años (66,9), y en las mujeres de 72 años (71,8).

Aunque encontramos casos en el grupo de 30 a 34 años, el número de casos diagnosticados asciende casi de forma lineal y progresivamente con el incremento de la edad, siendo el grupo de edad con más casos diagnosticados el de 80 años o más.

Como vemos se trata de una enfermedad de personas mayores, pues el número de casos de edad menor de 65 años es de 124, lo que representa un 32,8%, mientras que los pacientes con 65 años o más son 254, lo que constituye el 67,2%.

Tabla 3. Tabla numérica y porcentual de pacientes distribuidos en grupos de edad \leq 65 años

	Número	Porcentaje	Porcentaje acumulado
< 65 Años	124	32,8%	32,8%
\geq 65 Años	254	67,2%	100%
Total	378	100%	

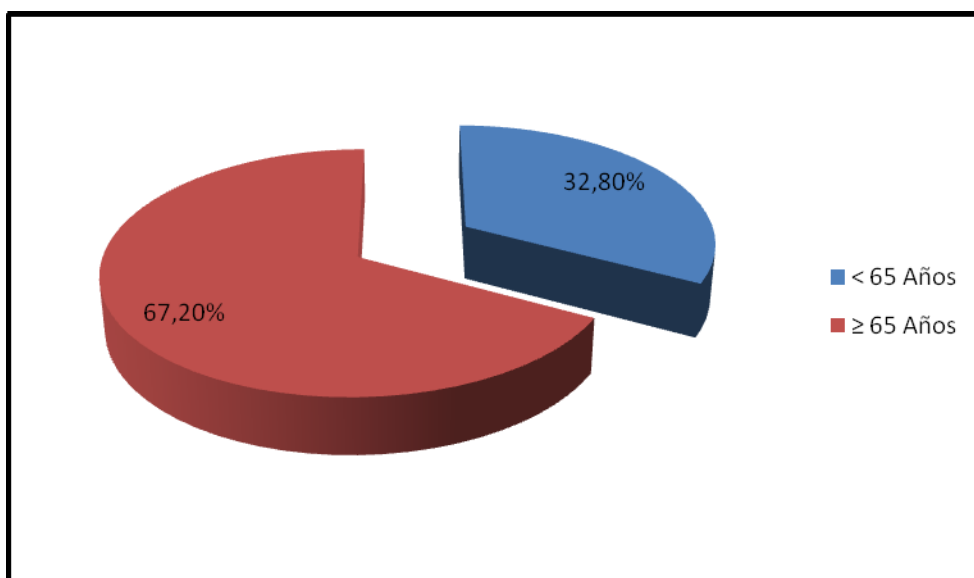


Gráfico 3. Distribución de los pacientes de \geq 65 años.

Si ahora describimos la edad de nuestra población, siguiendo la agrupación etaria utilizada por el SEER, observamos que el mayor número de casos de nuestra serie, corresponde con el grupo de 80 o más años, con un total de 88 casos (23,3% del total), siguiéndole en frecuencia los siguientes grupos de 70-74 años y 75-79 años, con 67 y 62 casos respectivamente.

SEXO

En nuestra población se presenta algo más frecuente en el hombre con 196 casos (51,9%) que en la mujer con 182 casos (48,1%), con una razón Hombre/Mujer = 1,08.

HISTOLOGIA DEL TUMOR

En el estudio del cáncer de vías biliares extra-hepático se pueden encontrar distintos diagnósticos histológicos.

El tipo histológico más frecuente fue el Adenocarcinoma, así:

Adenocarcinoma ----- 63 %

Colangiocarcinoma----- 14 %

Carcinoma SAI ----- 4 %

Tumor maligno sin confirmación histológica --- 19 %.

Queremos hacer una precisión: todos los tumores malignos procedentes de las vías biliares **extra-hepáticas** histológicamente son ADENOCARCINOMAS, y en los registros puede encontrarse ésta denominación, como la forma más frecuente de describirlos, pero en algunas ocasiones se utiliza el término "colangiocarcinoma" como descriptivo para referirse al tumor maligno procedente de las vías biliares extra-hepáticas en similitud con el tumor maligno procedente de los colangiolos o vías biliares intra-hepáticas, para diferenciarlo del tumor maligno intra-hepático procedente de los hepatocitos o Hepatocarcinoma, ésta afirmación es sostenida además de por nosotros por ilustres investigadores como Shin HR, et al ²⁷⁰. Por todo lo cual hemos agrupado los casos con histología de adenocarcinoma con los de colangiocarcinoma en las vías biliares extra-hepáticas, tumor del que versa nuestro estudio.

Siguiendo los conceptos que constan en World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics, Edited by Stanley R. Hamilton and Lauri A. Aaltonen.WHO Press.1211 Geneva 27 (Switzerland), que consta en la web : www.iarc.fr/who-bluebooks ²⁷¹

Tabla 4. Histología definitiva con determinación de porcentajes

	Número	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Carcinoma SAI	14	3,8%	3,8%
Adenocarcinoma/ Colangiocarcinoma	287	77,2%	80,9%
Tumor maligno sin confirmación histológica	71	19,1%	100,0%
Total	372	100 %	100%

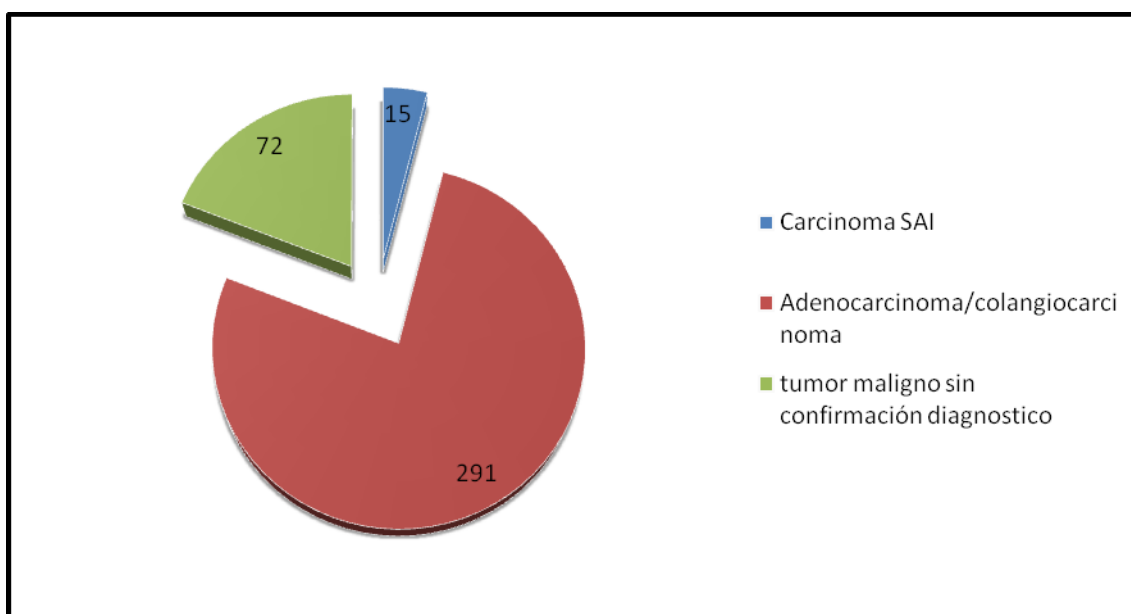


Gráfico 4. Número absoluto de pacientes con cada tipo de diagnóstico histológico

El importante número de pacientes diagnosticados de " tumor maligno sin confirmación histológica", corresponde a pacientes diagnosticados de tumor maligno de vías biliares, a los que , por su avanzado estado tumoral o avanzada edad o comorbilidad, no se les plantea o no permiten la realización de una biopsia, bien a cielo abierto o percutánea, en relación a que cualquier diagnóstico histológico no variaría el pronóstico o el tratamiento por lo avanzado del mismo.

GRADO DE DIFERENCIACIÓN

Se clasifican el total de los 378 pacientes incluidos en nuestro estudio con arreglo al grado de diferenciación anatomopatológica del cáncer de vías biliares extrahepático. Es un dato histológico que confiere una valoración citológica útil para clasificar la distinta agresividad tumoral; que tendrá relación con la agresividad de los distintos tratamientos y nos permitirá su adecuada valoración terapéutica.

Tabla 5 . Distribución de los pacientes según el grado de diferenciación tumoral

	Número	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
Grado 1 Bien diferenciado	36	9,5%	9,5%
Grado 2 Moderadamente diferenciado	29	7,7%	17,2%
Grado 3 Pobrementemente diferenciado	14	3,7%	20,9%
Grado 4 Indiferenciado	2	0,5%	21,4%
Grado 5 No consta grado de diferenciación	297	78,6%	100%
TOTAL	378	100%	100%

Llama la atención el gran porcentaje (78,6%) de casos en donde no se determina el grado de diferenciación.

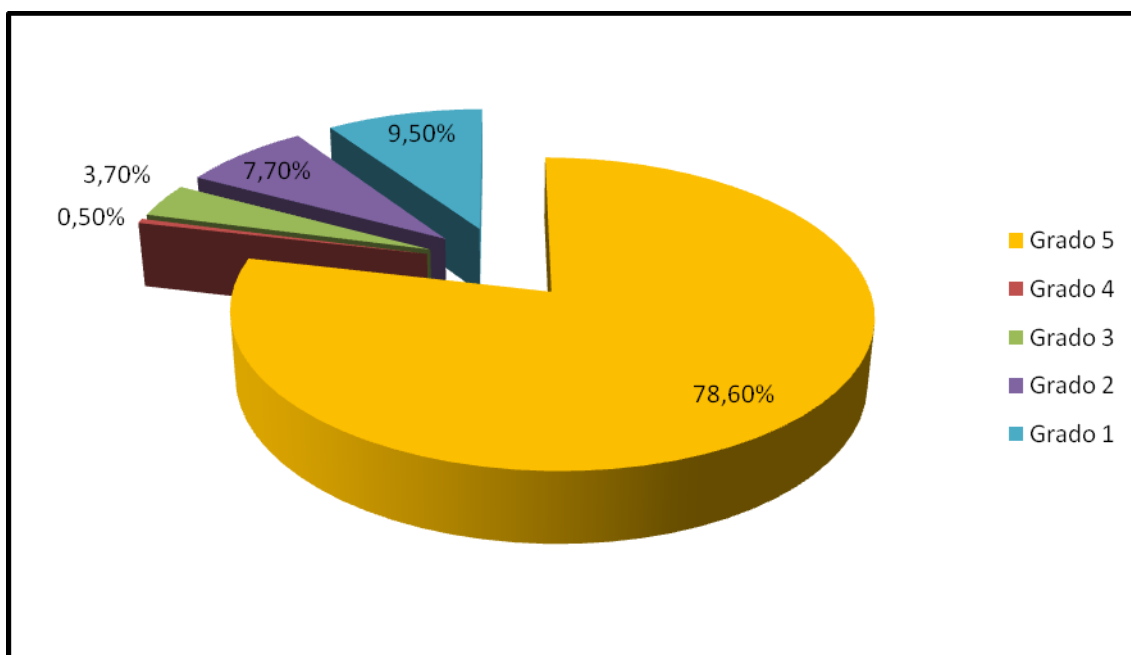


Gráfico 5. Distribución de los pacientes atendiendo al grado de diferenciación histológica del tumor.

LOCALIZACION TUMORAL

Los tumores malignos de las vías biliares extrahepáticas se localizan en:

- 1.- vías biliares extra-hepáticas propiamente dichas en un 31,1% que suponen 129 casos.
- 2.- ampolla de Váter un 32,3% que suponen 122 casos.
- 3.- vías biliares SAI un 29% que suponen 113 casos.
- 4.- sitios contiguos un 3,7% que son 14 casos.

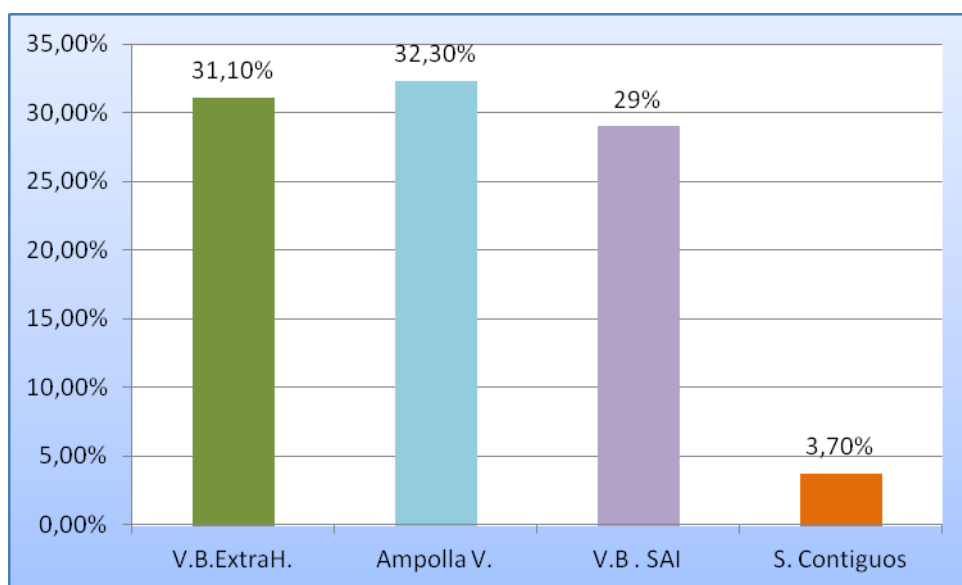


Gráfico 6. Proporción de cada localización del cáncer de vías biliares.

EXTENSION TUMORAL

La extensión tumoral constituye un elemento clave para valorar la gravedad del estadio evolutivo del cáncer de cualquier localización, y sirve para decantarse por determinados tipos de tratamiento, según el grado de extensión tumoral.

En nuestro estudio encontramos que en el momento del diagnóstico solo el 50 % se encuentran localizados.

Localizados -----50 %

Regional -----28,8%

Diseminado-----19,6%

Desconocido --- 1,6%.

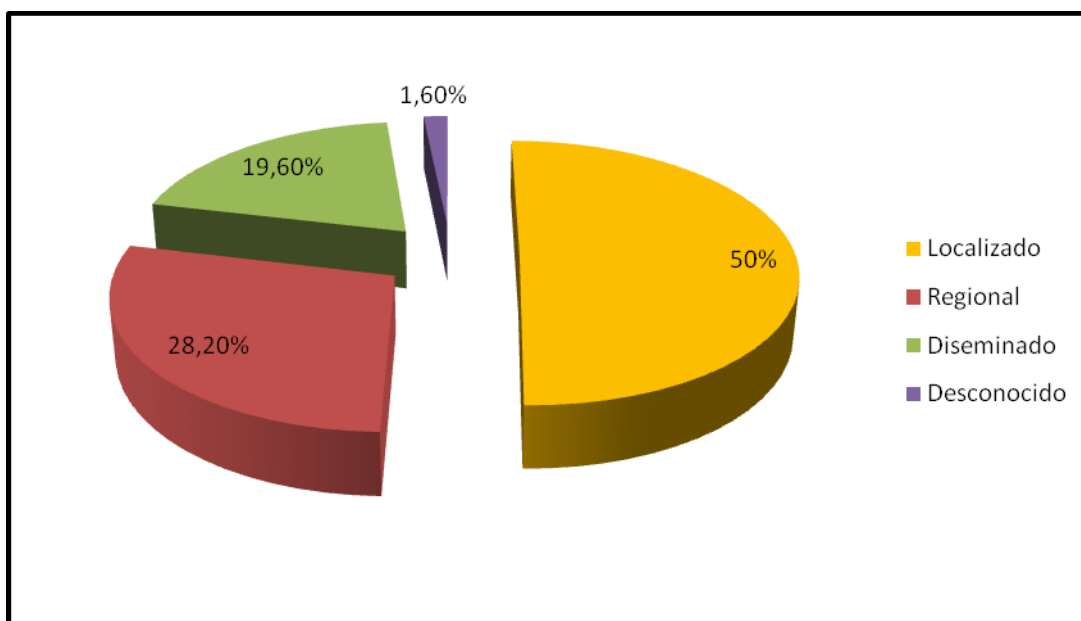


Gráfico 7. Distribución de los pacientes atendiendo a su clasificación de extensión tumoral

TNM

Una de las clasificaciones más comunes en la valoración de pacientes con cáncer de cualquier localización, y de cara al estudio de supervivencia es la clasificación TNM. En nuestro estudio se valoran los pacientes atendiendo a dicha clasificación con los condicionantes que presenta el Registro General de Tumores de la Comunidad de Madrid.

En el registro de tumores de la Comunidad de Madrid correspondiente al cáncer de vías biliares extra-hepáticas, en un gran porcentaje no se ha recogido la clasificación TNM (72,8%), por lo que al ser tan numeroso el grupo "perdido por el sistema", no podemos sacar conclusiones válidas de ésta clasificación. En el escaso número de casos registrados se encuentra un bajo porcentaje de diagnósticos en estadio Iº del TNM.

TRATAMIENTO

Los tumores malignos de las vías biliares presentan unas características tales, que en todas las publicaciones, refieren que el tratamiento con mejores resultados es el tratamiento quirúrgico, bien solo o acompañado de otros, tanto en los tumores tratados con intención curativa, como paliativa. En los casos estudiados por nosotros encontramos los tratamientos realizados en la tabla adjunta.

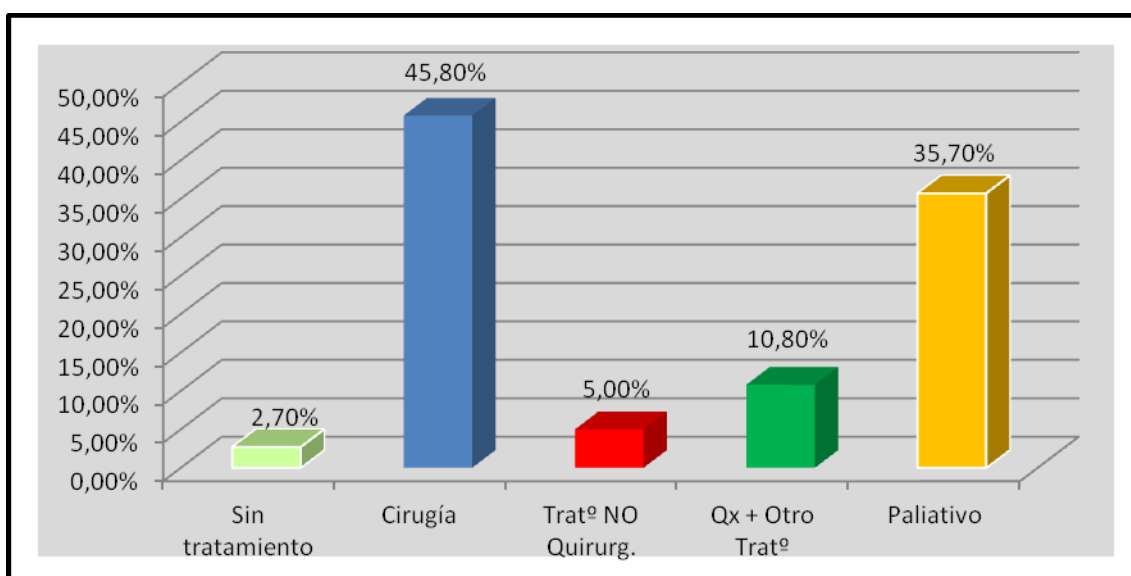


Gráfico 8. Distribución en porcentajes de los tratamientos aplicados a los pacientes de nuestro estudio.

Tabla 6. Distintos tipos de tratamientos aplicados a todos los pacientes del estudio

Tipo de tratamiento	Número de casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Sin tratamiento	10	2,6%	2,6%
Cirugía	173	45,8%	48,4%
Tratamiento no quirúrgico	19	5,1%	53,5%
Cirugía + quimioterapia	41	10,8%	64,3%

Tratamiento paliativo	135	35,7%	100%
-----------------------	-----	-------	------

Son muchos y muy variados los posibles tratamientos que se han empleado para el cáncer de las vías biliares extrahepático, con distinto tipo de resultados, pero entre toda la inmensa cantidad de ellos, hemos agrupado y sintetizado los que más uso han tenido actualmente, en el grupo de pacientes estudiado y circunscrito a los Hospitales públicos de la Comunidad de Madrid, y que en estos momentos están empleándose, orillando los exclusivamente experimentales o incipientes, aunque en un futuro puedan ofrecer una esperanza de mejores resultados.

Como ningún paciente se deja "sin tratamiento", aunque éste sea escaso, de apoyo o sintomático, los pacientes correspondientes a "sin tratamiento", se han acumulado a los correspondientes a "tratamiento paliativo". Dicho ajuste se expresa en el siguiente gráfico.

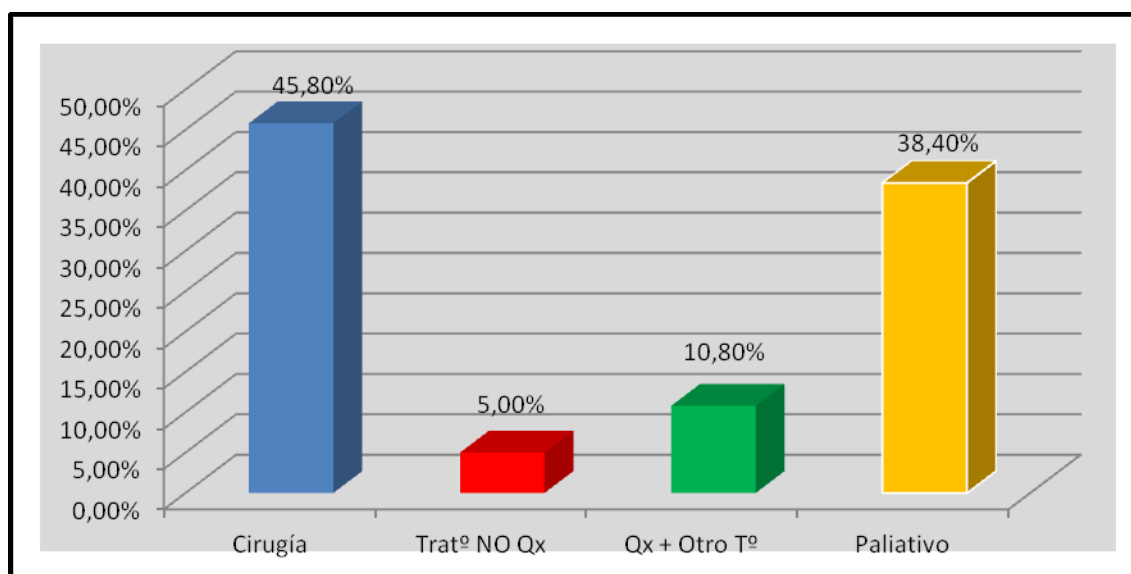


Gráfico 9. Porcentajes agrupados de tratamientos realizados a nuestros pacientes

Llama la atención el elevado porcentaje de tratamiento solo paliativo un 35,7% (38,4% en agrupados), lo que nos hace suponer, que en ese elevado porcentaje se diagnostican pacientes con el tumor de vías biliares extra-hepáticas en avanzado estado de evolución, que impide la adopción de medidas con intención curativa. El 45% de los casos se tratan solo con cirugía, quizás porque

hasta ahora no se ha encontrado un tratamiento adyuvante con efectividad. Las cifras de tratamiento con cirugía+ otro tratamiento también son escasas un 10,8%.

DEMORA

Los pacientes diagnosticados de cáncer de vías biliares han presentado una demora de menos de 40 días en comenzar el tratamiento en un 77,2%, y en 40 días o más en el 22,8%, encontrando en nuestro estudio tan solo un 2,6% perdidos por el sistema.

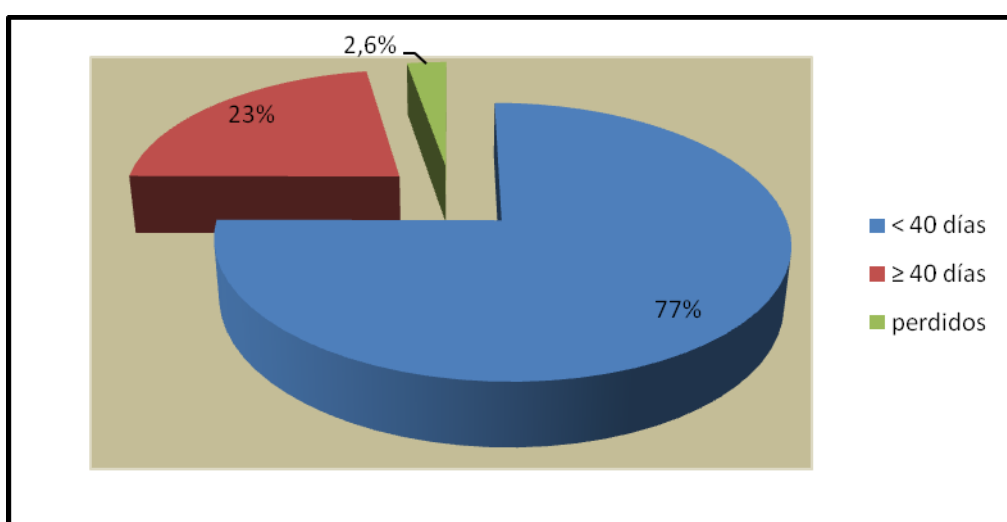


Gráfico 10. Porcentaje de distintos grupo de demora en el tratamiento de los pacientes.

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Se estudian la aparición en los casos valorados en nuestro análisis de tumores primarios múltiples, incluyendo en el mismo el total de los 378 casos.

La incidencia de Tumores primarios múltiples en el cáncer de vías biliares es escasa tan solo un 4,8 % de los 378 casos, lo que suponen 18 casos.

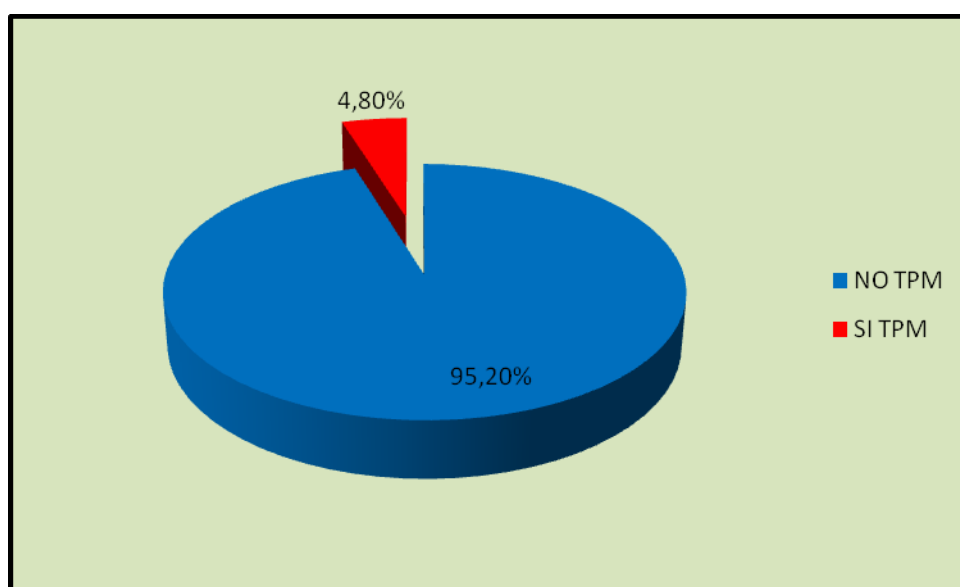


Gráfico 11. Distribución en porcentaje de los pacientes que presentan tumores primarios múltiples.

B. ANALÍTICA

EDAD Y SEXO

En nuestro estudio clasificamos los pacientes dentro de su sexo, en grupos de edad de 5 años, obteniendo uno número de pacientes y un porcentaje sobre el total dentro de cada sexo.

Tabla 7. Distribución numérica y porcentual por sexos de los pacientes agrupados por quinquenios de edad .

Hombres	Edad en años	Número	Porcentaje	Mujeres	Número	Porcentaje
"	30-34	3	1,5%	"	1	0,5%
"	35-39	2	1 %	"	1	0,5%
"	40-44	1	0,5%	"	0	0%
"	45-49	9	4,6%	"	2	1,1%
"	50-54	10	5,1%	"	12	6,6%
"	55-59	18	9,2%	"	12	6,6%
"	60-64	29	14,8%	"	15	8,2%
"	65-69	26	13,3%	"	20	11,0%
"	70-74	36	18,4%	"	31	17%
"	75-79	34	17,3%	"	28	15,4%
"	80 ó más	28	14,3%	"	60	33%
"	Total	196	100%	"	182	100%

Podemos observar que en ambos sexos la incidencia se mantiene semejante hasta los 40 años, donde en ambos inicia un ascenso parecido y progresivo con los distintos quinquenios posteriores, y aunque en ambos sexos sigue incrementándose el número de pacientes afectados, en las mujeres se inicia un mayor incremento que en los hombres, que a partir de los 75-79 años se hace ostensiblemente mayor que en los hombres.

Es una enfermedad de personas mayores, con mayor acentuación en las mujeres.

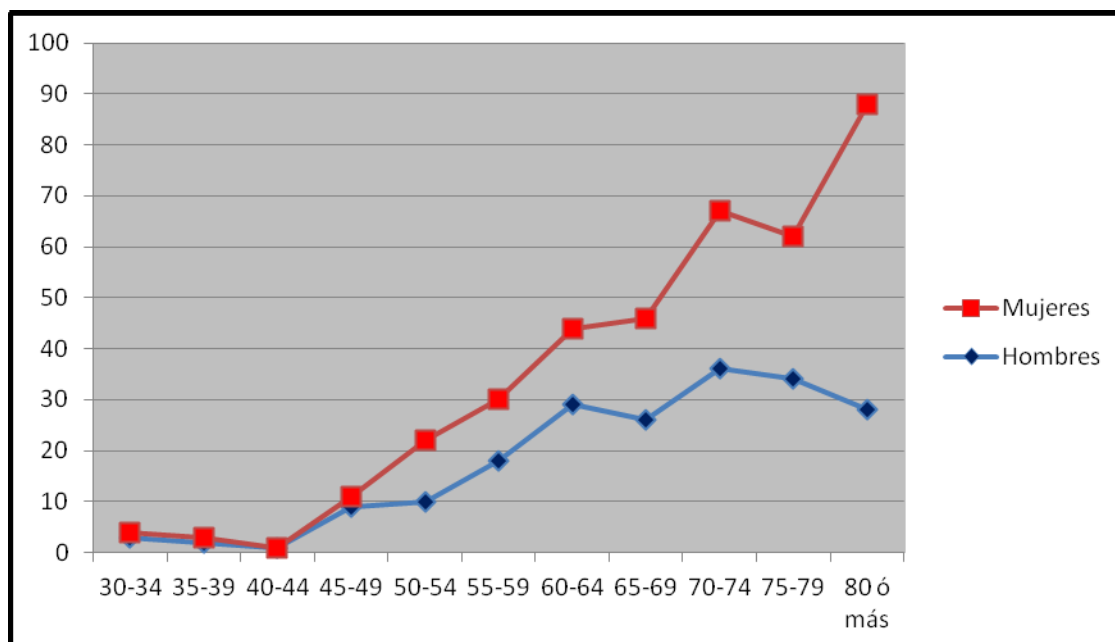


Gráfico 12. Distribución numérica de los pacientes estudiados por cáncer de vías biliares por sexos agrupados por quinquenios de edad.

GRUPOS DE EDAD Y SEXO

En nuestro estudio hemos hecho un estudio de la distribución por sexo, dentro de cada grupo de edad, encontrando la siguiente distribución.

Tabla 8. Distribución del sexo en cada grupo de edad, tanto en número de pacientes encontrados como en el porcentaje que representan.

		Grupo de edad		
		<65 Años	≥65 Años	Total
Hombres	Número	75	121	196
	%	38,3%	61,7%	100%
Mujeres	Número	49	133	182
	%	26,9%	73,1%	100%
Total	Número	124	254	378
	%	32,8%	67,2%	100%

Según podemos comprobar en la tabla adjunta la distribución por sexos en los distintos grupos de edad de menos de 65 años y más de 65 años son parecidos, con la salvedad, de que el porcentaje de pacientes que sufren la enfermedad a edad de menos de 65 años en los hombres (38,3%) es mayor que en las mujeres (26,9%). Y el porcentaje de pacientes que sufren la enfermedad con más de 65 años, independientemente del sexo, es mayor que el grupo de pacientes más jóvenes; 67,2% de mayores frente a 32,8% de pacientes más jóvenes

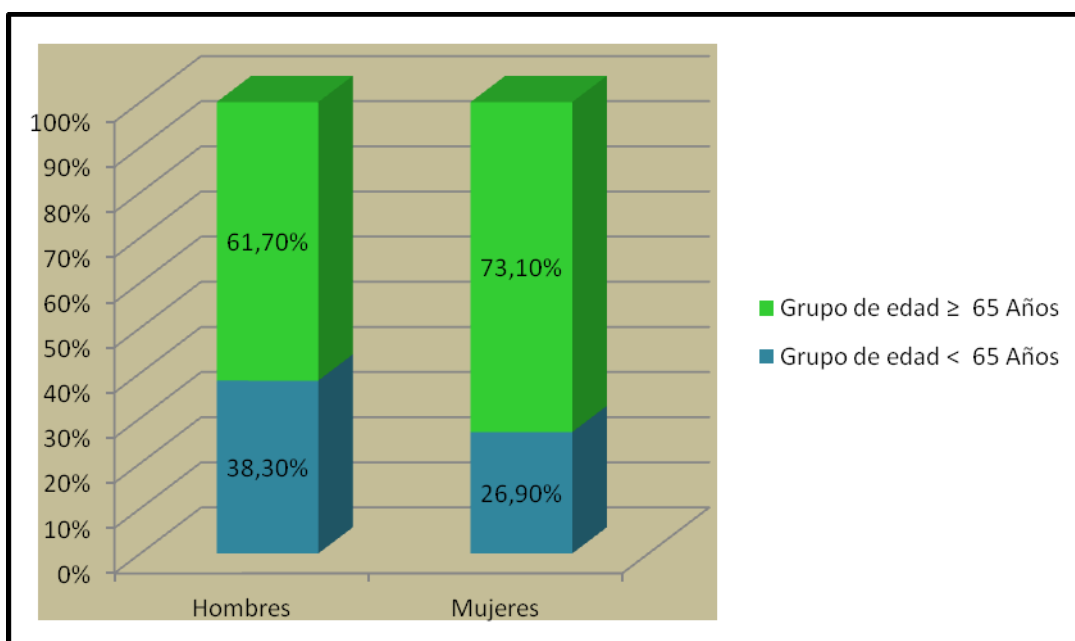


Gráfico 13. Sexo de los pacientes con la existencia de enfermedad en cada grupo de edad establecido: < 65 años y ≥ 65 años.

EDAD E HISTOLOGIA

El tipo histológico más frecuente en cualquier grupo de edad es el de Adenocarcinoma/colangiocarcinoma.

Tabla 9. Distribución de los distintos grupos de edad y su tipificación histológica

		Carcinoma SAI	Adenocarcinoma/colangiocarcinoma	Tumor maligno sin Confirmación Histológica.	Total
<65 años	Nº pacientes	8	106	10	124
	%	53,3%	36,4%	13,9%	32,8%
≥65 años	Nº pacientes	7	175	62	254
	%	46,7%	63,6%	86,1%	67,2%
Totales	Nº pacientes	15	291	72	378
	%	100%	100%	100%	100%

Llama la atención que el mayor número de casos se correspondan a Adenocarcinomas/colangiocarcinomas y en personas mayores de 65 años, por lo que el tumor maligno de vías biliares se trata de un tumor de "personas mayores" y preferentemente de un Adenocarcinoma. El 67% de los tumores malignos de vías biliares los sufren pacientes de 65 o más años.

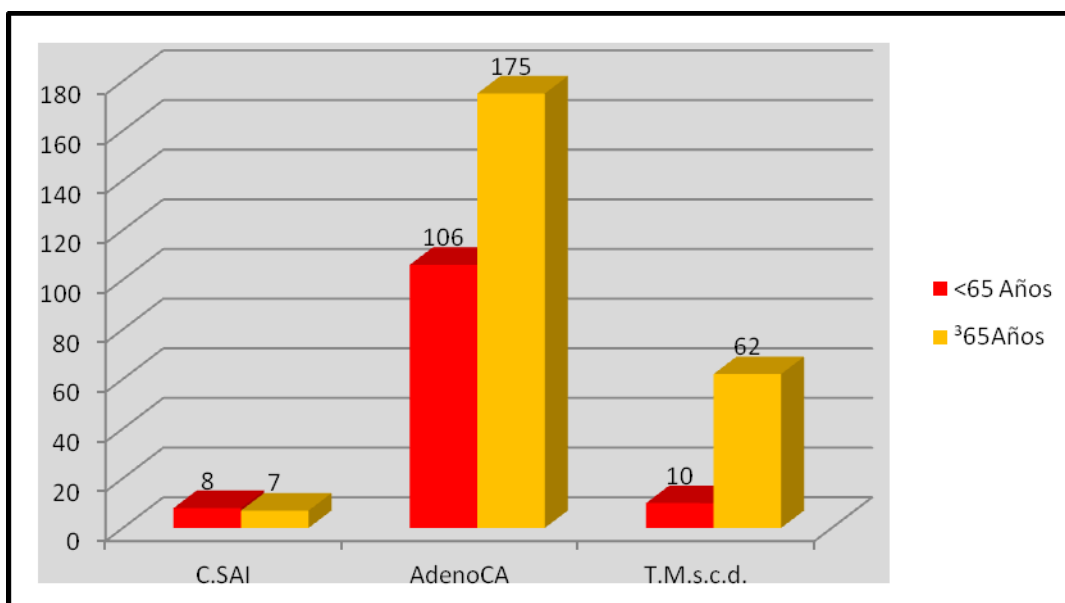


Gráfico 14. Tipo de histología en ambos grupos de edad <65 y ≥ 65 años.

EDAD Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN

No se lleva a cabo el estudio bivariable entre la edad y el grado de diferenciación, pues el registro de nuestra base de datos recoge como grado de diferenciación "no determinado" o "desconocido", un 78,6% de casos. Este abultado número y porcentaje de casos "no determinados" o "desconocidos", hace imposible obtener conclusiones válidas en el análisis de los mismos, tanto en las distintos exámenes bivariados con los demás epígrafes, como emprender una discusión mínimamente aceptable.

EDAD Y LOCALIZACIÓN

Exponemos en las distintas localizaciones de presentación del cáncer de vías biliares, el número de pacientes encontrados y la edad media de cada grupo. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de cada grupo.

Tabla 10. Localizaciones con expresión del número de pacientes y su edad media.

	Número de pacientes	Edad Media en años
V.B. Extra-hepáticas	129	69,4
Ampolla de Váter	122	67,3
Sitios contiguos	14	68,3
Vías Biliares SAI	113	73

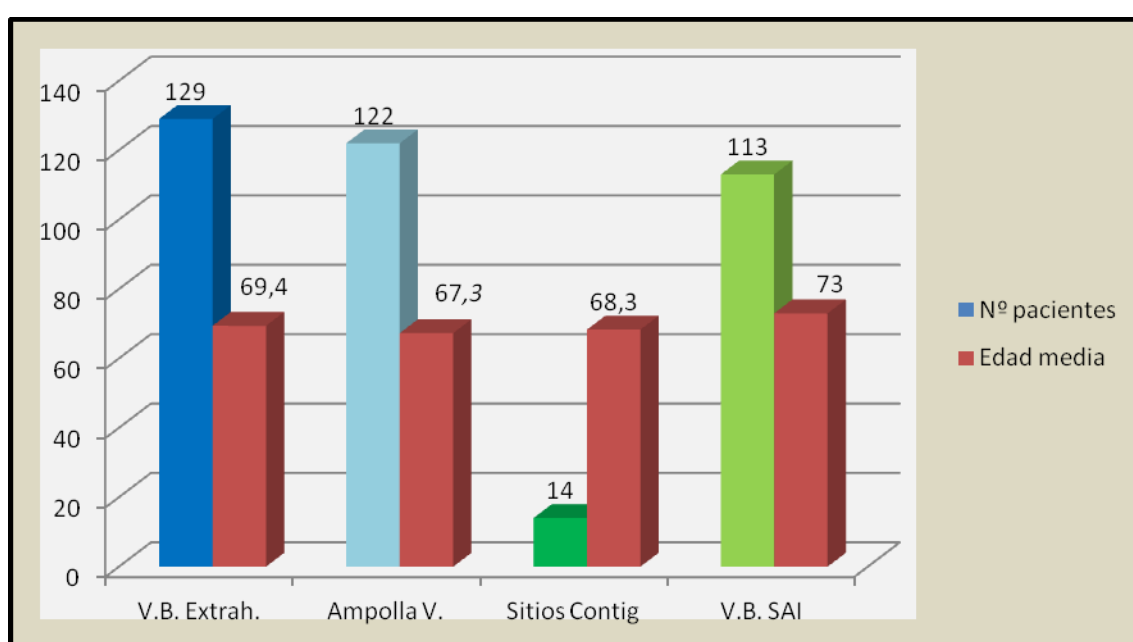


Gráfico 15. Distribución numérica de los pacientes en las distintas localizaciones y su edad media.

En el análisis bivalente de la edad media y localización no encontramos diferencia estadísticamente significativa, pues todas las localizaciones son igualmente frecuentes en la edad media de 70 años.

GRUPOS DE EDAD Y LOCALIZACIÓN

Se estudia en cada grupo de edad pre-establecido (< 65 años y ≥ 65 años), la distribución numérica y porcentual de las localizaciones del cáncer de vías biliares.

Realizamos un estudio estadístico bivalente teniendo en cuenta la localización anatómica protocolizada y el número y porcentaje de pacientes de cada grupo de edad que presentan cáncer biliar en dichas localizaciones.

Tabla 11. Distribución entre los dos grupos de edad de las distintas localizaciones del cáncer de vías biliares.

		V.B. Extrahep	Ampolla de V.	Sitios contiguos	V.B.SAI	Total
<65años	Nº	46	46	3	29	124
	%	37,1%	37,1%	2,4%	23,4%	100%
≥65años	Nº	83	76	11	84	254
	%	32,7%	29,9%	4,3%	33,1%	100%
Total	Nº	129	122	14	113	378
	%	34,1%	32,3%	3,7%	29,9%	100%

En el grupo de menos de 65 años se distribuyen de forma equitativa los pacientes entre la localización de "vías biliares extra-hepáticas", "ampolla de Vater" y "vías biliares SAI", ocurriendo de forma similar aunque con otras cifras en el grupo de edad de mayores de 65 años. Solo queremos destacar que en la localización "ampolla de Vater" encontramos mayor incidencia en pacientes más jóvenes, los pertenecientes al grupo de menos de 65 años con un 37%; frente a un 29,9% en el grupo de pacientes mayores, aún así dicho dato no tiene significación estadística ($p>0,1$).

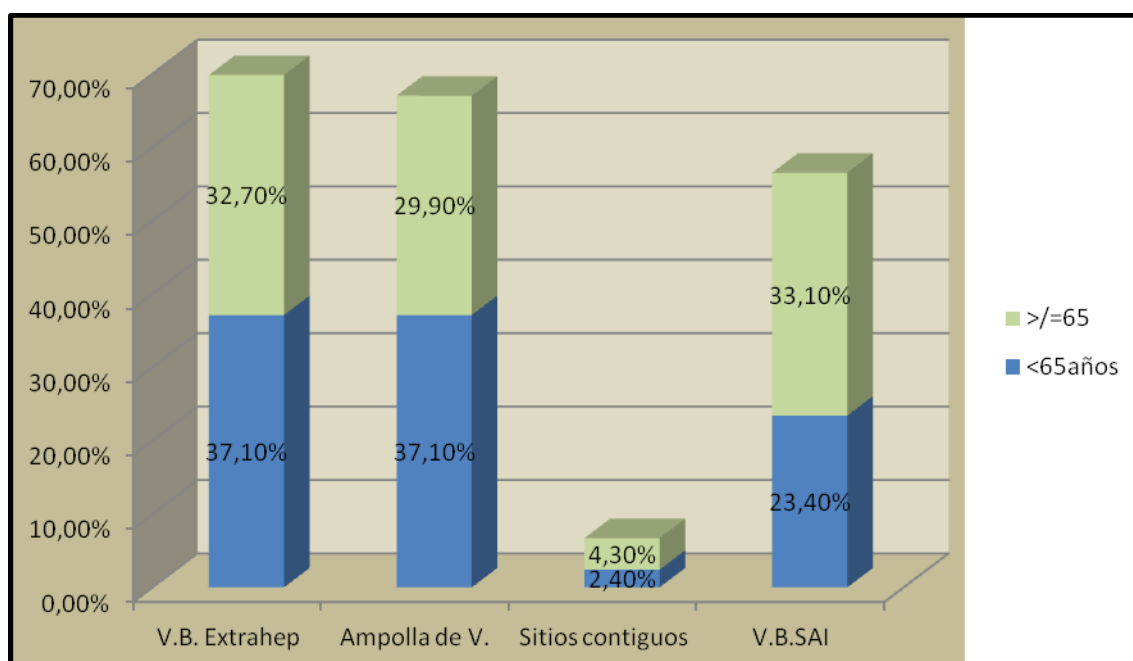


Gráfico 16 Porcentaje de los distintos grupos de edad en cada localización tumoral.

Podemos ver que 1/3 de todos los tumores malignos de las vías biliares en todas las edades son de la Ampolla de Váter; otro 1/3 son de las vías biliares extra-hepáticas, y otro 1/3 son de las vías biliares SAI, que se trata de afectación de vías biliares sin especificar localización específica.

Independientemente de la localización del tumor, las cifras son mayores, prácticamente el doble, en el grupo de edad de mayores de 65 años con respecto al otro grupo etario. Este dato presenta significación estadística lo que corrobora que se trata de un cáncer con preferencia por las personas mayores, también en éste epígrafe.

EDAD Y EXTENSION TUMORAL

En el estudio realizado no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de tumores con distinto grado de extensión tumoral en relación con el grupo de edad .

Tabla 12. Tipo de extensión tumoral en los distintos grupos de edad.

	Localizado	Regional	Diseminado	Desconocido	TOTAL
< de 65 años	50%	32,3%	16,9%	0,8%	100%
	62	40	21	1	124
≥ de 65 años	50%	27,2%	20,9%	2,0%	100%
	127	69	53	5	254
TOTAL	50%	28,8%	19,6%	1,6%	100%
	189	109	74	6	378

El 50% de todos los tumores, independientemente del grupo de edad en que se encuentre el paciente, se diagnosticarán en el grado de extensión tumoral como LOCALIZADOS. En los distintos otros grupos : regional y diseminado no se encuentran diferencias importantes ni con significación estadística en relación a los dos grupos de edad referidos.

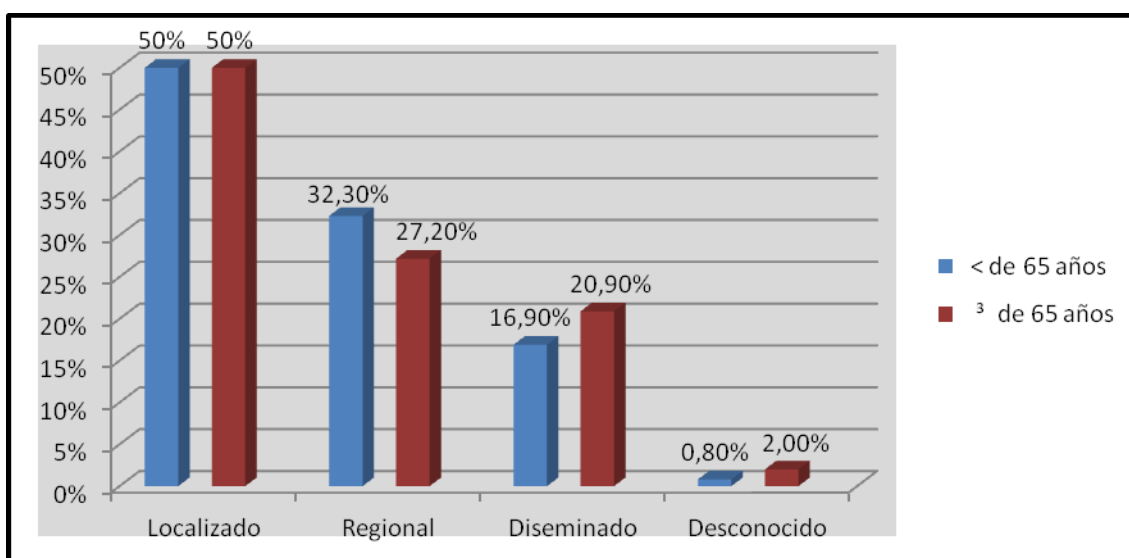


Gráfico 17. Porcentaje de cada grupo de edad en cada tipo de extensión tumoral.

EDAD Y TNM

Se estudia la distribución en los dos grupos de edad pre-establecidos de los distintos estadios tumorales en referencia a la clasificación TNM.

Tabla 13. Distribución de los distintos estadios tumorales en los dos grupos de edad clasificados.

	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4	TOTAL
< 65 años					
Nº	5	14	8	7	34
Porcentaje	14,7%	41,2%	23,5%	20,6%	100%
≥ 65 años					
Nº	8	25	15	19	67
Porcentaje	11,9%	37,3%	22,4%	28,4%	100%
TOTAL					
Nº	13	39	23		101
Porcentaje	12,9%	38,6%	22,8%		100%

Llama la atención que en ambos grupos etarios sea muy escaso el número de pacientes diagnosticados en estadio 1º, y por tanto pocos en estadio precoz ,

solo el 12,9%. El estadio 2º es el más frecuente en el hallazgo de tumores tanto en personas mayores como menores de 65 años. No obstante queremos destacar la escasa representatividad de éste estudio de relación entre la edad y el estadio TNM, debido a que solo 101 pacientes de los 378 han sido constatados en su clasificación TNM, en el registro de tumores de la Comunidad de Madrid.

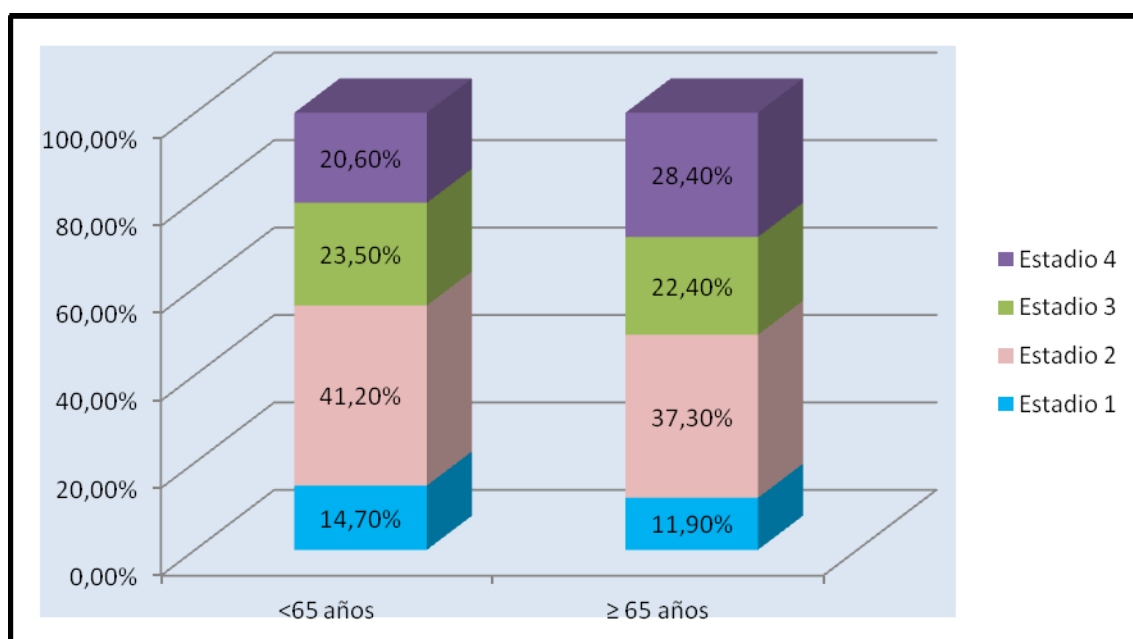


Gráfico 18. Distintos estadios tumorales con expresión de su porcentaje en cada grupo de edad clasificado.

EDAD Y TRATAMIENTOS AGRUPADOS

Hemos estudiado los pacientes de nuestra serie en relación a los distintos tratamientos aplicados en los dos grupos de edad preestablecidos menor de 65 años y mayor e igual a 65 años.

Tabla 14. Distribución de pacientes de los 2 grupos de edad y los tratamientos aplicados a ellos, en el concepto de tratamientos agrupados

		Solo Cirugía	Solo Paliativo	Cirugía más Otro tratamiento.	Otro tratamiento	Total
<65 años	Nº	69	23	27	5	124
	%	55,6%	18,5%	21,8%	4,1%	100%
≥65 años	Nº	104	122	14	14	254
	%	40,9%	48,1%	5,5%	5,5%	100%
Totales	Nº	173	145	41	19	378
	%	45,8%	38,4%	10,8%	5,0%	100%

En la tabla adjunta podemos objetivar que el porcentaje de pacientes con tratamiento quirúrgico predomina en el grupo de pacientes de menos de 65 años, con un 55,6%.

También podemos destacar el elevado número de pacientes tratados con "tratamientos paliativos" en especial en el grupo de edad de mayores de 65 años, con un 48,1%.

Con menor importancia numérica, encontramos pacientes con tratamientos adyuvantes a la cirugía, en especial en el grupo de edad de menos de 65 años, con un 21,8%.

Las diferencias encontradas han sido estadísticamente significativas ($p < 0,001$)

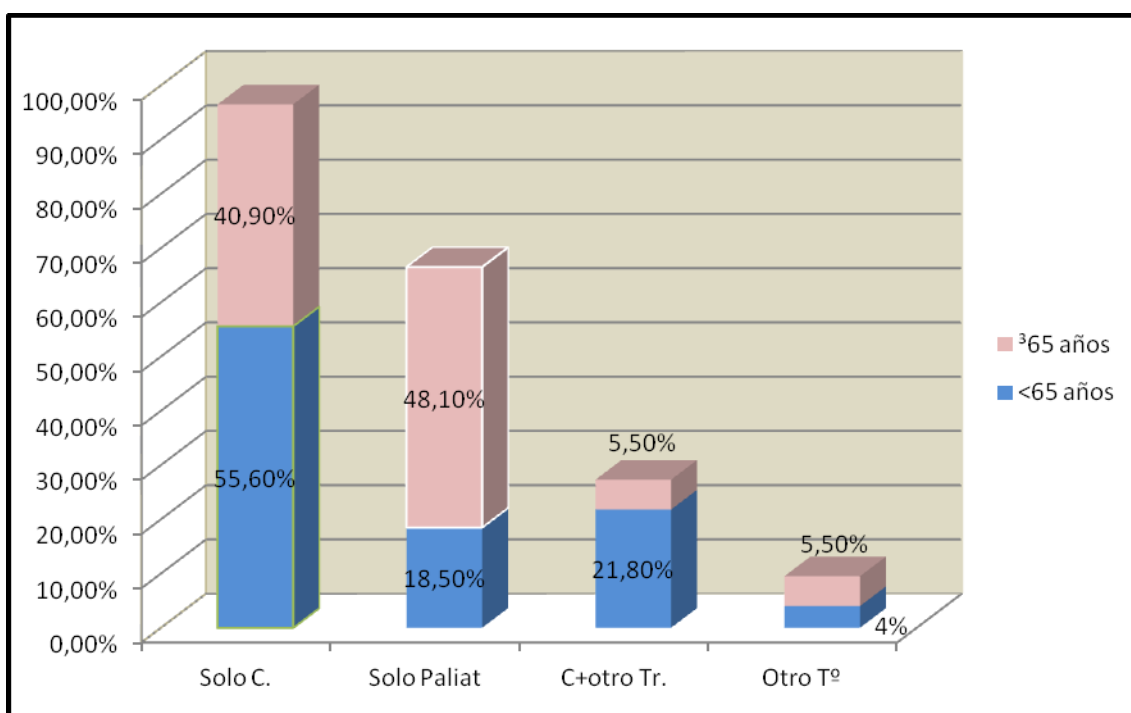


Gráfico 19. Porcentaje de distintos tratamientos administrados en los dos grupos de edad estudiados

EDAD Y DEMORA DE 40 DIAS.

Se realiza un estudio de la demora en el comienzo del tratamiento en los dos grupos de edad preestablecidos: < 65 años, y ≥ 65 años.

Tabla 15. Distribución numérica y porcentual de los dos tipos de demora establecidos en cada grupo de edad.

		Demora de < 40 días	Demora ≥ 40 días	Total
< 65 años	Nº	94	29	123
	%	76,4%	23,6%	100%
≥ 65 años	Nº	190	55	245
	%	77,6%	22,4%	100%
Totales	Nº	284	84	368
	%	77,2%	22,8%	100%

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que se han tratado con una demora de menos de 40 días o de más de 40 días sea cual sea su grupo de edad. Hemos de significar que en 3 de cada 4

pacientes de cualquier edad se han tratado con una demora de menos de 40 días. El 2,6% han sido perdidos por el sistema.

EDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Se estudia la variable de grupos de edad con la de tumores primarios múltiples (TPM), haciendo la salvedad que el número de pacientes con tumores primarios múltiples es muy escaso, tan solo 18 casos, lo que supone el 4,8% del total.

Tabla 16. Distribución numérica y porcentual de los tumores primarios múltiples en los grupos de edad establecidos.

		< 65 años	≥ 65 años	Total
NO TPM	Nº	120	240	360
	%	33,3%	66,7%	100%
SI TPM	Nº	4	14	18
	%	22,2%	77,8%	100%
Total	Nº	124	254	378
	%	32,8%	67,2%	100%

No se encuentra diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de edad y la existencia en los mismos de tumores primarios múltiples, ($p > 0,05$).

SEXO E HISTOLOGÍA

El cáncer de vías biliares extra-hepáticas no es un tumor al que se le haya atribuido una influencia hormonal o sexual, no obstante en nuestro estudio encontramos algunas características diferenciales en cuanto al sexo de los pacientes y sus diagnósticos histológicos.

Tabla 17. Distribución del diagnóstico histológico según el sexo de los pacientes

		Carcinoma SAI	Adenocarcinoma/Colangiocarcinoma	T.Maligno sin confirmación histológica	Total
Hombres	Número	5	165	26	196
	%	2,6%	84,2%	13,3%	100%
Mujeres	Número	10	126	46	182
	%	5,5%	69,2%	25,3%	100%
Total	Número	15	231	72	378
	%	4%	77%	19%	100%

El 84,2% de los cánceres de vías biliares padecidos por los varones son Adenocarcinomas/colangiocarcinomas, mientras que en las mujeres, éste grupo histológico, aún siendo también el más frecuente, supone el 69,2% (con una razón de 1,3/1) y significación estadística ($p < 0,005$)

Los tumores malignos sin confirmación histológica representan el 25,3% en las mujeres y tan sólo el 13,3% en los hombres. Esta diferencia de datos también presenta significación estadística ($p < 0,005$).

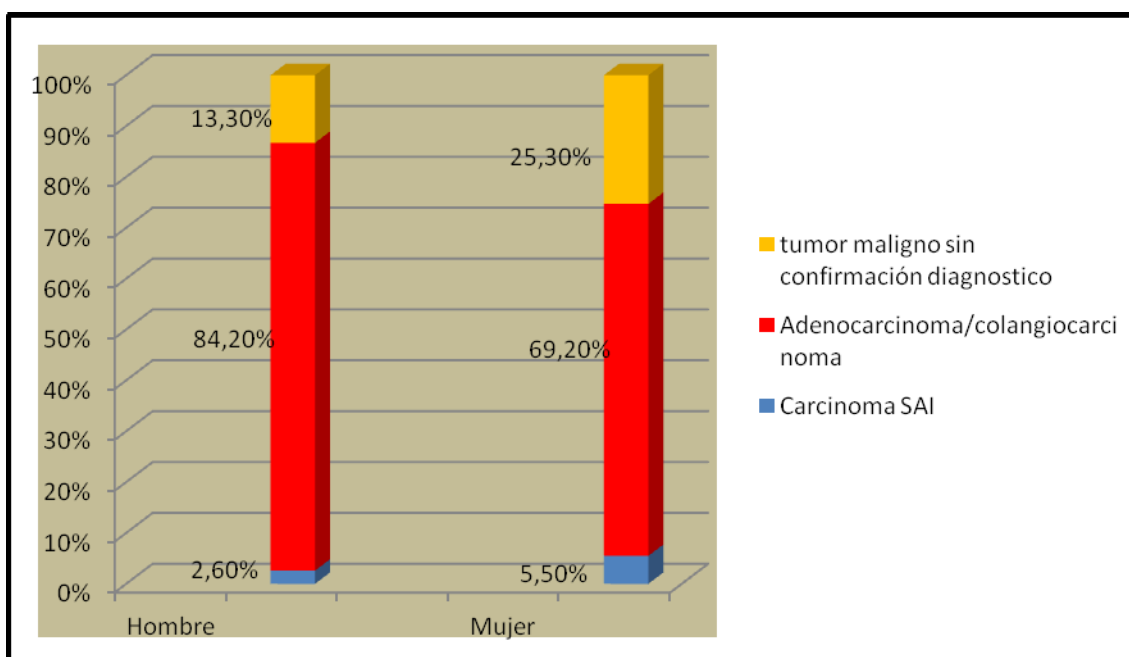


Gráfico 20. Distribución de tumores malignos según sexos.

SEXO Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN

No se lleva a cabo el estudio bivariable entre el sexo y el grado de diferenciación, pues el registro de nuestra base de datos recoge como grado de diferenciación "no determinado" o "desconocido", un 78,6% de casos. La escasez de datos a este respecto dificulta en gran medida obtener conclusiones válidas en el análisis de los mismos.

SEXO Y LOCALIZACIÓN TUMORAL

Se realiza un estudio estadístico bivariable de los pacientes atendiendo a su localización anatómica y el sexo de los mismos.

El cáncer de vías biliares en los hombres es más frecuente en la ampolla de Vater, mientras que en las mujeres lo es en la localización vías biliares extra-hepáticas y vías biliares SAI, con significación estadística ($p < 0,05$). En la localización "sitios contiguos", en ambos sexos se demuestra menos frecuente.

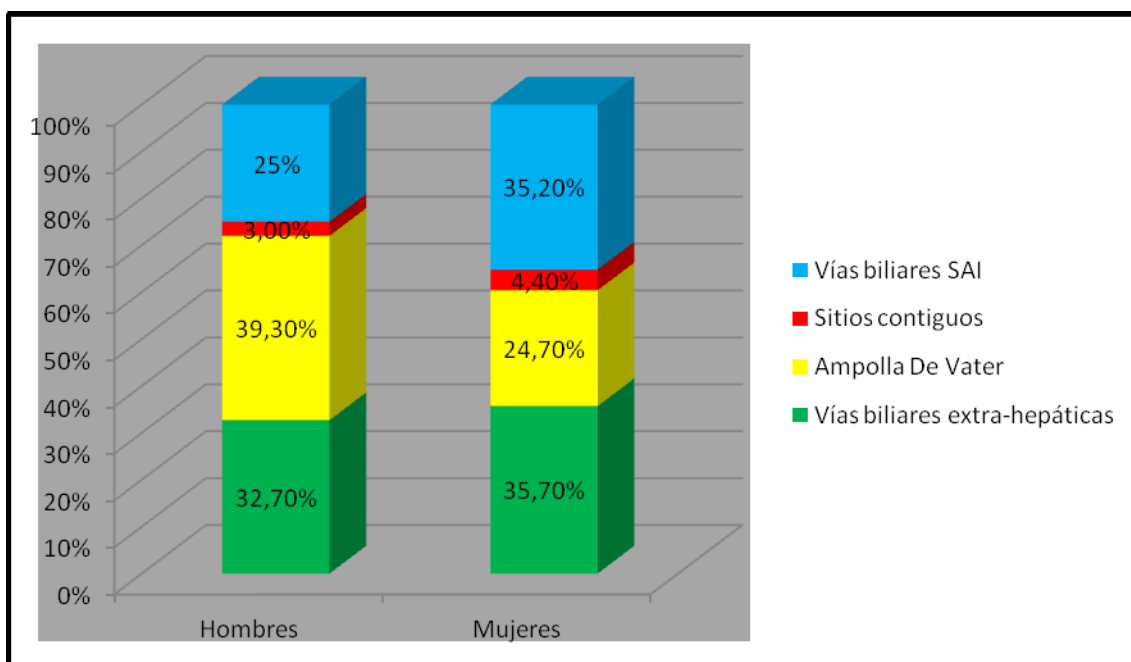


Gráfico 21. Porcentualmente la localización tumoral comparativamente según el sexo.

SEXO Y EXTENSION TUMORAL

Se realiza un estudio estadístico bivalente entre los pacientes atendiendo su grado de extensión tumoral y el sexo de los mismos.

Tabla 18. Distribución de los distintos grados de extensión tumoral atendiendo al sexo de los pacientes.

		Localizado	Regional	Diseminado	Desconocido	Total
Hombre	Número	101	61	32	2	196
	%	51,5%	31,1%	16,3%	1,0%	100%
Mujer	Número	88	48	42	4	182
	%	48,4%	26,4%	23,1%	2,2%	100%
Total	Número	189	109	74	6	378
	%	50%	28,8%	19,6%	1,6%	100%

No hay diferencias estadísticamente significativas en los casos localizados entre hombres y mujeres (51,5%/48,4%). Sin embargo, sí encontramos significación estadística con mayor representación del estadio "Diseminado" en las mujeres 23,1% frente a 16,3% en los hombres.

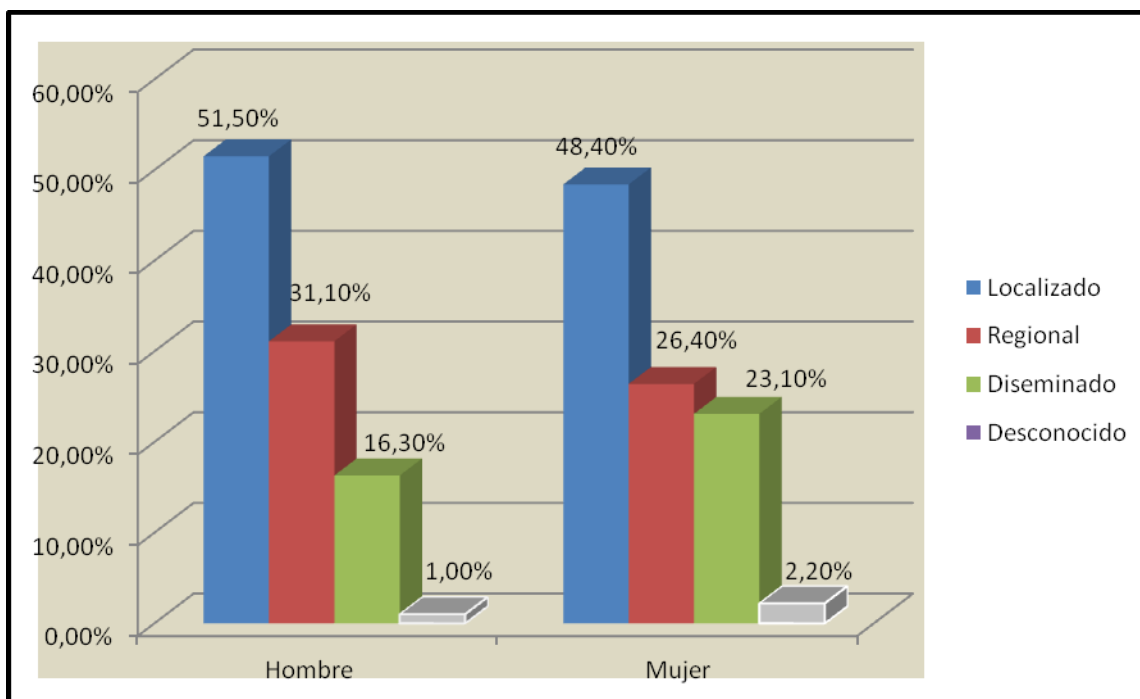


Gráfico 22. Porcentual comparativo del grado de extensión tumoral en ambos sexos .

SEXO Y TNM

Se lleva a cabo un estudio estadístico bivalente a los pacientes clasificados por su grado del TNM y el sexo de los mismos.

Tabla 19. Distribución porcentual de los distintos grados de la clasificación TNM comparativa según los sexos.

		Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4	Total
Hombres	Número	6	25	15	14	60
	Porcentaje	10%	41,7%	25%	23,3%	100%
Mujeres	Número	7	14	8	12	41
	Porcentaje	17,1%	34,1%	19,5%	29,3%	100%
Total	Número	13	39	23	26	101
	Porcentaje	12,9%	38,6%	22,8%	25,7%	100%

En relación a la clasificación TNM se encuentran perdidos por el sistema 277 casos, lo que representa el 73,3% del total estudiados, por lo que no resulta valorable la evidente ausencia de significación estadística, en el estudio por sexo.

SEXO Y TRATAMIENTO

Se realiza un estudio numérico y porcentual de los distintos tipos de tratamiento que se llevan a cabo con distribución de los mismos por sexos.

Tabla 20. Distintos tipos de tratamiento según el sexo.

Sexo		Número	Porcentaje
Hombre	Cirugía	103	52,6 %
	Trat. no quirúrgico	10	5,1 %
	Trat. paliativo	59	30,1 %
	Cirugía + trat. adyuvante	24	12,2 %
	Total	196	100 %
Mujer	Cirugía	70	38,5 %
	Trat. no quirúrgico	9	4,9 %
	Trat. paliativo	86	47,2 %
	Cirugía + trat. adyuvante	17	9,3 %
	Total	182	100 %

Encontramos que el tratamiento quirúrgico aislado se realiza en hombres en el 52,6% y en mujeres en un 38,5 %, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). En cambio el tratamiento paliativo supone en los hombres el 30,1% y en las mujeres el 47,2% con diferencias estadísticamente significativas.

En nuestra serie encontramos, pues, que los hombres se operan 1,4 veces más que las mujeres, y que en las mujeres se emplean tratamientos paliativos 1,5 veces más que en los varones. En relación a los tratamientos no quirúrgicos y la conjunción de los mismos con tratamiento adyuvante, no encontramos diferencias ostensibles. ¿Acaso las mujeres se diagnostican en estadios más avanzados? y por eso se operan menos y se palian más.

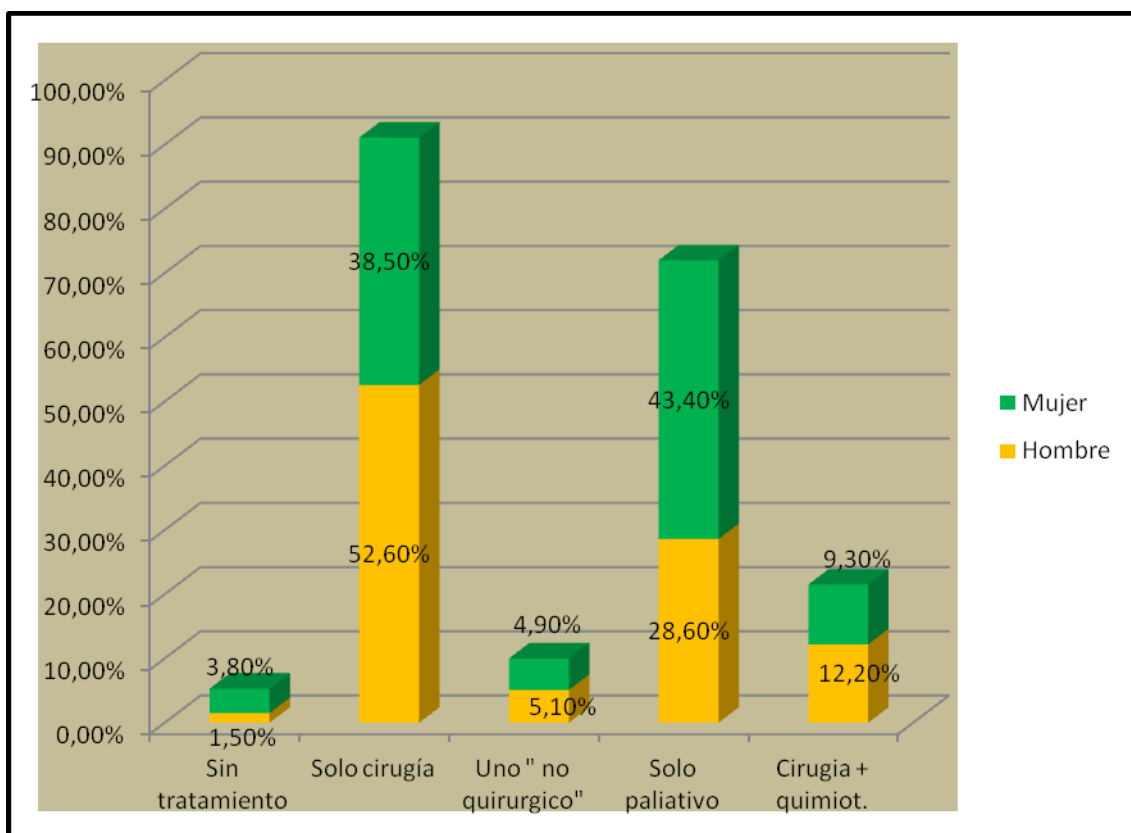


Gráfico 23. Expresión porcentual de los distintos tipos de tratamiento y su distribución según el sexo.

SEXO Y DEMORA A 40 DÍAS

Se analizan estadísticamente la relación entre el sexo y la demora en el tratamiento de los pacientes con cáncer de vías biliares de nuestro estudio.

Tabla 21. Distribución porcentual comparativa por sexos de los distintos grupos de demora.

			DEMORA		Total
			demora <40días	demora de 40 ≥ días	
sexo	hombre	Número	150	43	193
		Porcentaje	77,7%	22,3%	100,0%
	mujer	Número	134	41	175
		Porcentaje	76,6%	23,4%	100,0%
Total		Número	284	84	368
		Porcentaje	77,2%	22,8%	100,0%

No encontramos diferencias, estadísticamente significativas, entre el porcentaje de pacientes tratados con una demora de más o menos 40 días, tanto si se trata de hombres o mujeres.

SEXO Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Tabla 22. Distribución de la existencia de tumores primarios múltiples en ambos sexos.

Sexo		Número	Porcentaje
Hombre	NO Tumores Primarios Múltiples	190	96,9 %
	SI Tumores Primarios Múltiples	6	3,1 %
	Totales hombre	196	100 %
Mujer	NO Tumores Primarios Múltiples	170	93,4 %
	SI Tumores Primarios Múltiples	12	6,6 %
	Totales mujer	182	100 %

Ambos sexos	Totales	378	100%
-------------	---------	-----	------

El escaso número de tumores primarios múltiples en ambos sexos 18, así como lo exiguo de dicho número en cada uno de los sexos, hacen valorar con cautela éste estudio bivariable, en el que no hallamos diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) entre la existencia de tumores primarios múltiples y el sexo de los pacientes que los presentan, si bien el porcentaje de mujeres que presentan éstos tumores primarios múltiples es el doble del que presentan los hombres.

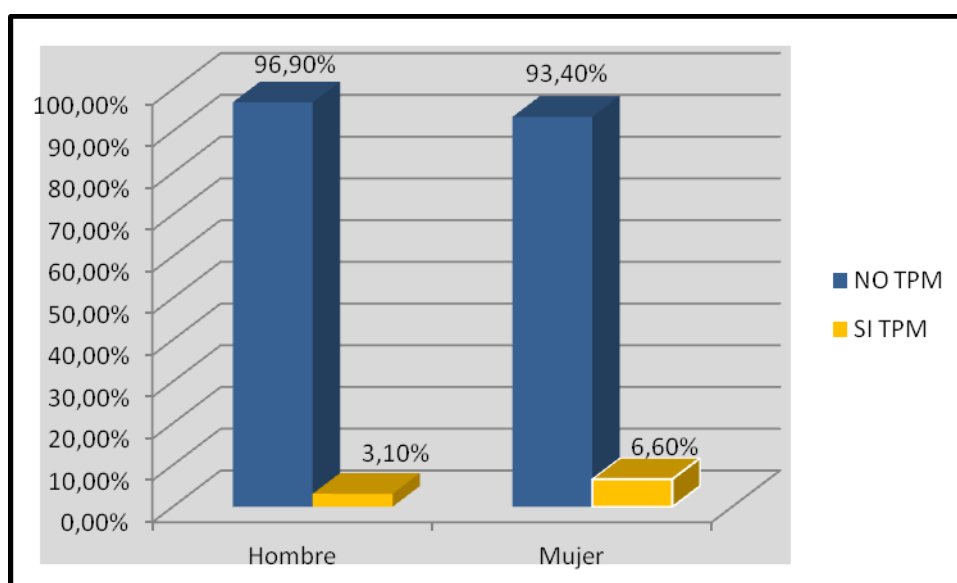


Gráfico 24. Proporción de Tumores Primarios Múltiples en ambos sexos.

HISTOLOGÍA Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL

No se lleva a cabo el estudio bivariable entre la histología y el grado de diferenciación, pues el registro de nuestra base de datos recoge como grado de diferenciación "no determinado" o "desconocido", un 78,6% de casos. Este abultado número y porcentaje de casos "no determinados" o "desconocidos", hace imposible obtener conclusiones válidas en el análisis de los mismos, tanto en las distintos exámenes bivariables con los distintos epígrafes, como emprender una discusión mínimamente aceptable

HISTOLOGIA Y LOCALIZACIÓN TUMORAL

Se estudia el tipo de diagnóstico histológico del cáncer de vías biliares en cada localización de las 4 que valoramos, y el porcentaje que supone en dicha localización.

Tabla 23. Distribución de la localización con el diagnóstico histológico (agrupado)

		V.B. ExtraHep.	Ampolla Vater	Sitios Contiguos	V.B. SAI	Total
Carcinoma SAI	Número	2	7	0	6	15
	Porcentaje	1,5%	5,8%	0%	5,3%	4,0%
Adenocarcinoma/ ColangioCa.	Número	94	114	12	71	291
	Porcentaje	72,9%	93,4%	85,7%	62,8%	77,0%
Tumor Maligno sin histología	Número	33	1	2	36	72
	Porcentaje	25,6%	0,8%	14,3%	31,9%	19,0%
Total	Número	129	122	14	113	378
	Porcentaje	34,1%	32,3%	3,7%	29,9%	100%

Realizamos un estudio estadístico de distribución de los pacientes en números absolutos y en porcentaje de los distintos diagnósticos histológicos y su localización anatómica. Hemos de hacer mención que los diagnósticos histológicos de "Adenocarcinoma" y de "Colangiocarcinoma" se han expresado agrupados como habíamos concretado en el estudio univariable.

Los tipos histológicos de Adenocarcinoma son, con significación estadística, los tumores más frecuentes en cualquier localización con $p < 0,001$.

En el caso de la localización en la ampolla de Vater representa casi la totalidad de la estirpe histológica y además debido a la accesibilidad de la ampolla de Vater-papila en casi todos los casos se logra obtener tejido biopsico para su adecuado diagnóstico que corresponde a adenocarcinoma.

En el caso de la localización "sitios contiguos", también el tipo histológico principal es el adenocarcinoma, aunque no se pueda tipificar la zona de origen. La elevada proporción (31,9%) de "tumor sin confirmación histológica" en la localización de "vías biliares SAI" obedece a que en los casos con evolución tan avanzada que no se puede definir el origen del mismo y tan solo decir que es procedente de la vía biliar, no es de extrañar no se obtenga espécimen para estudio histológico.

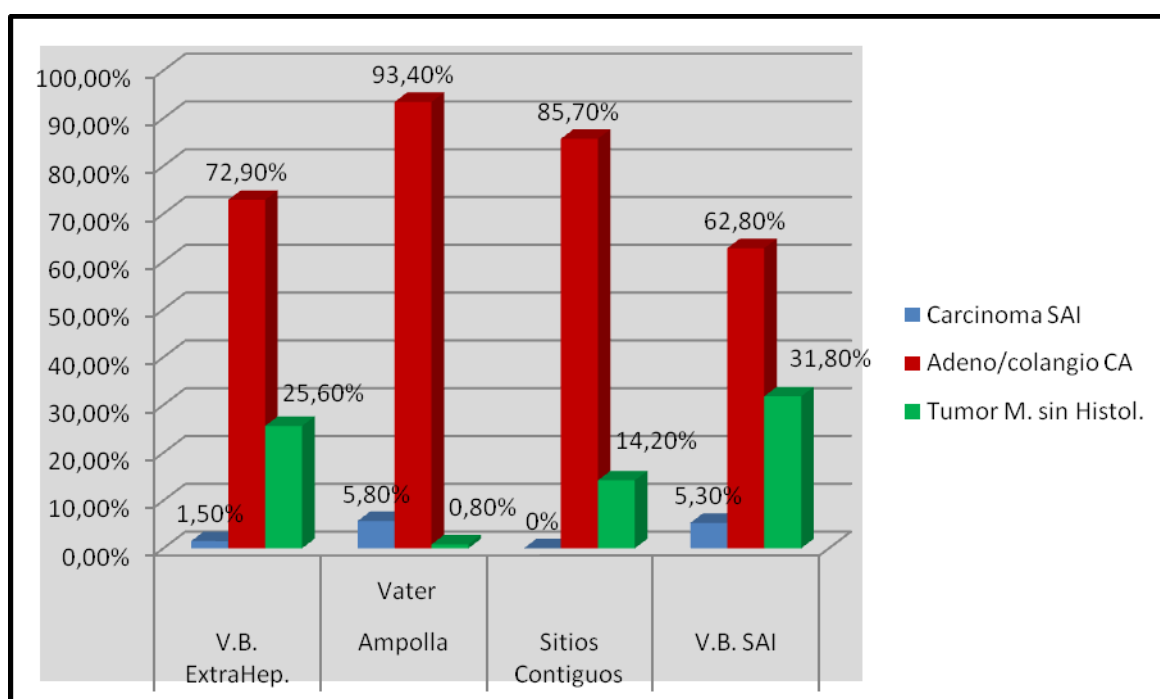


Gráfico 25. Localización con los distintos tipos de diagnóstico histológico

HISTOLOGIA Y EXTENSION TUMORAL

Se realiza un estudio bivalente entre los distintos diagnósticos histológicos y el grado de extensión tumoral de forma numérica y porcentual en 372 pacientes de los 378. No se han tenido en cuenta a 6 pacientes, pues no consta su extensión tumoral, entrando en ésta valoración los mencionados 372.

Tabla 24. Distribución de la Histología y la extensión tumoral en nuestra serie

		Localizado	Regional	Diseminado	Total
Carcinoma SAI	Número	9	2	3	14
	Porcentaje	64,3%	14,3%	21,4%	100%
AdenoCa/ColangioCa	Número	134	99	54	287
	Porcentaje	46,7%	34,5%	18,8%	100%
T. maligno s/ histolog	Número	46	8	17	71
	Porcentaje	64,8%	11,3%	23,9%	100%
Total	Número	189	109	74	372
	Porcentaje	58,8%	29,3%	19,9%	100%

La mayor parte de los pacientes presentan Adenocarcinoma/colangiocarcinoma (134 pacientes) el 46,7% se encuentran en estadio "Localizado", con significación estadística ($p < 0,05$), siendo más de la mitad (53,3%) los que se encuentran o en estadio "Regional" o en estadio "Diseminado". Llama la atención de que aunque son pocos (46 pacientes) los que presentan "Tumor maligno sin confirmación histológica", el 64,8% de ellos los consideran como "Localizado". En más de la mitad (54,8%) de todos los tumores con cualquier clasificación histológica se encuentra en la categoría de "Localizado".

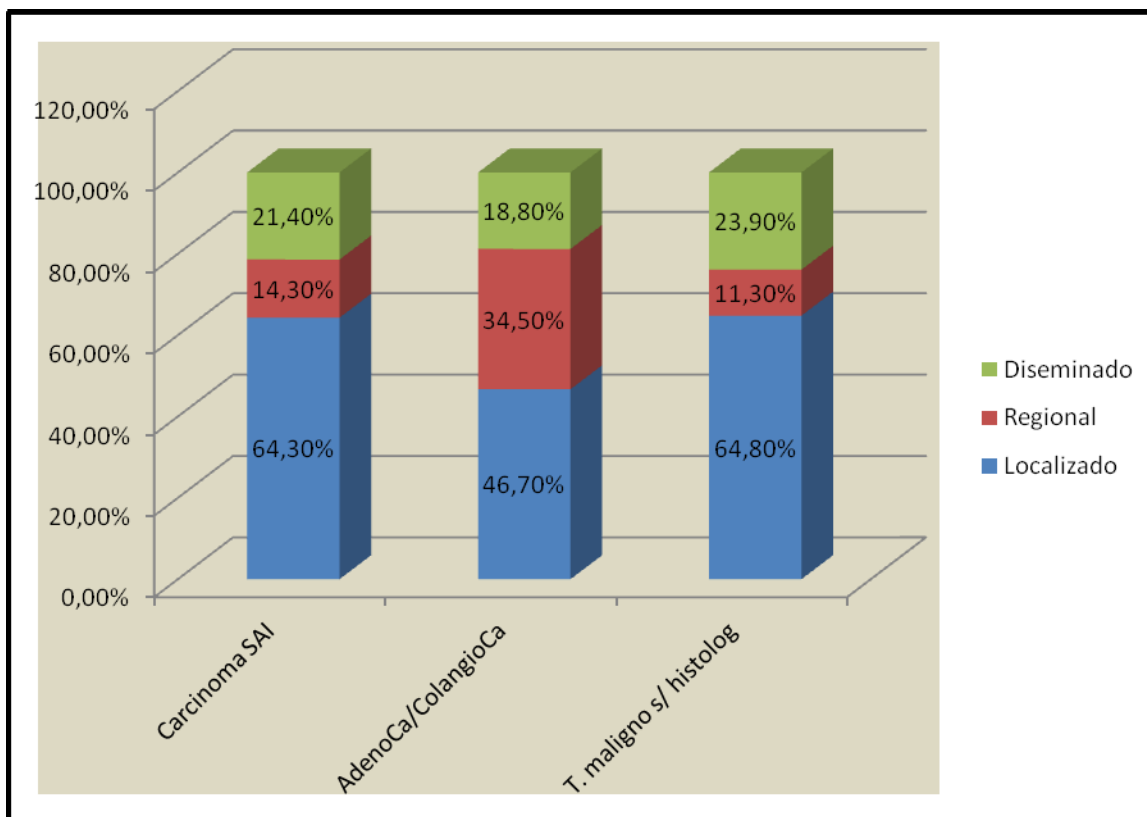


Gráfico 26. Expresión de las distintos grado de extensión tumoral con su porcentaje de cada diagnóstico histológico.

HISTOLOGIA Y TNM

Se realiza un estudio bivalente entre los distintos diagnósticos histológicos y el grado de TNM.

Tabla 25. Distribución del estadio TNM según histología

		Estadio1	Estadio2	Estadio3	Estadio4	Total
Carcinoma SAI	Número	0	1	0	0	1
	Porcentaje	0%	100%	0%	0%	100%
AdenoCa/ColangioCa.	Número	13	33	23	20	89
	Porcentaje	14,6%	37,1%	25,8%	22,5%	100%
T. maligno sin diag. histológico	Número	0	5	0	6	11
	Porcentaje	0%	45,5%	0%	54,5%	100%
Total	Número	13	39	23	26	101
	Porcentaje	12,9%	38,6%	22,8%	25,7%	100%

Para la clasificación TNM se han perdido por el sistema 277 pacientes, por lo que todos los estudios se llevan a cabo tan solo con 101 pacientes. Haciendo ésta salvedad, tenemos que referirnos a que encontramos el mayor número de pacientes de tipo histológico "Tumor maligno sin diagnóstico histológico" en el estadio 4º (54,5%) dato con significación estadística. Por hallarse en ese 4º estadio de la clasificación TNM, se entiende que no se intente obtener espécimen histológico para su adecuado diagnóstico. El tipo histológico "Tumor maligno sin diagnóstico histológico" no presenta ningún paciente en estadio 1º, evento lógico; pero tampoco encontramos ningún paciente en estadio 3º, y sin embargo un 45,5% constan en estadio 2º. El mayor porcentaje (37,1%) del tipo histológico "Adenocarcinoma/Colangiocarcinoma" se encuentran en estadio 2º de la clasificación TNM.

En el grupo histológico "Carcinoma SAI", los datos que manejamos presentan un 100% en el estadio 2º de la clasificación TNM.

Debido a la gran cantidad de pacientes perdidos por el sistema, pensamos que tanto los datos como las conclusiones que de ellos se puedan sacar pueden ser en gran medida equivocadas, y poco representativas.

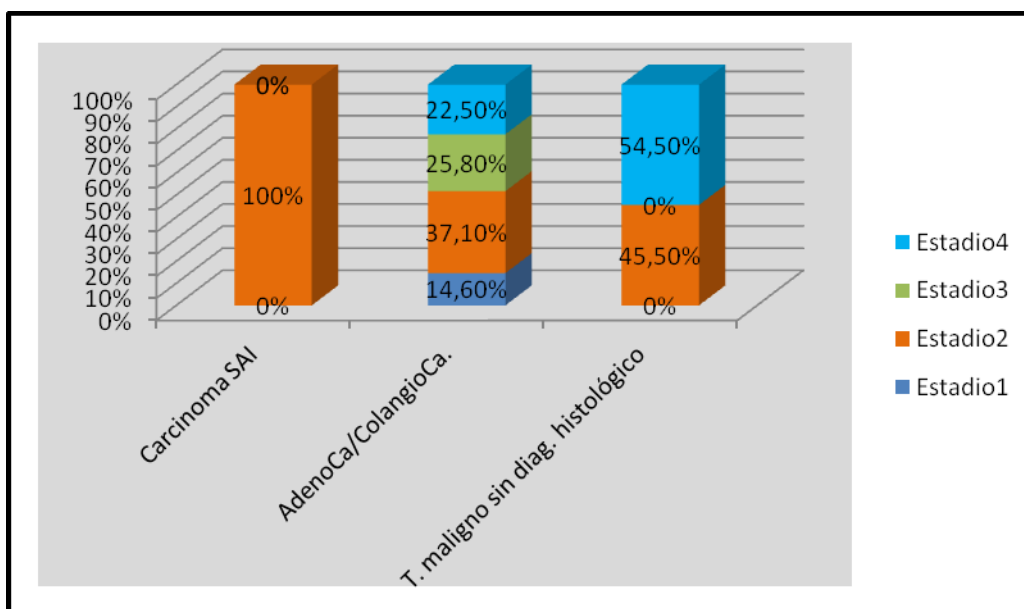


Gráfico 27. Estudio porcentual del estadio tumoral en cada tipo histológico

HISTOLOGÍA Y TRATAMIENTO

Se realiza un estudio bivariable entre los distintos tratamientos y la clasificación histológica.

Tabla 26. Distribución de tratamiento en relación con la histología.

		Solo Cirugía	Solo Paliativo	Cirugía+ otro Tratamiento	Otro Trat ^o	Total
Carcinoma SAI	Número	9	4	0	2	15
	%	60 %	26,7 %	0%	13,3 %	100 %
AdenoCa/colang. Ca	Número	163	74	39	15	291
	%	56,0%	25,4 %	13,4 %	5,2 %	100 %
T.maligno s/histol	Número	1	67	2	2	72
	%	1,4 %	93, %	2,8 %	2,8 %	100 %
Total	Número	173	145	41	19	378
	%	45,8%	38,4%	10,8%	5%	100 %

Encontramos con diferencias estadísticamente significativas que en el tipo histológico "Adenocarcinoma/colangiocarcinoma" el tratamiento más empleado ha sido el tratamiento "solo con cirugía", e igualmente encontramos con significación estadística que en el tipo histológico "Tumor maligno sin confirmación histológica" en tratamiento más empleado (93 %) es "solo paliativo". En el tipo histológico "Carcinoma SAI" también se ha empleado "solo cirugía" en mayor número de casos (60%). Posiblemente porque la cirugía ha demostrado tener las mayores tasas de éxito, y en los tumores en los que su avanzado estado evolutivo solo permite afirmar que se trata de "tumor maligno sin confirmación histológica", al no haberse tomado muestra biopsica para su estudio, se opta en la mayoría de los casos (93%) por solo tratamiento paliativo.

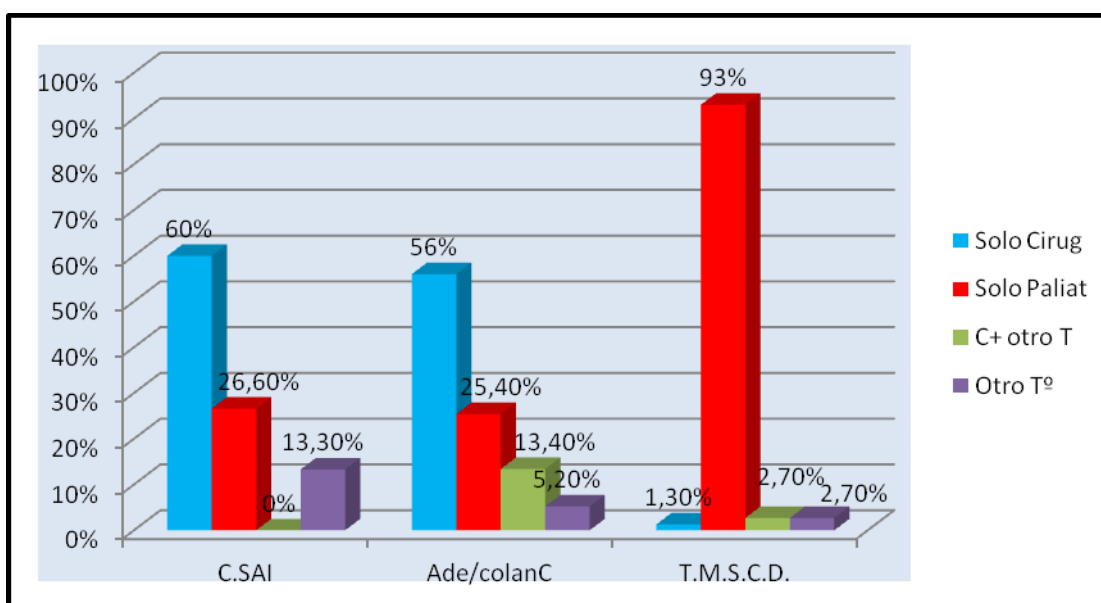


Gráfico 28. Tipo de tratamiento aplicado a cada diagnóstico histológico.

HISTOLOGIA Y DEMORA DE TRATAMIENTO A 40 DIAS

A todos los pacientes de nuestro estudio se les ha clasificado por el diagnóstico histológico que han presentado y se ha estudiado el grupo de demora en que se distribuían, con las siguientes conclusiones.

Tabla 27. Distribución de los distintos tipos de diagnóstico histológico y la demora en el diagnóstico y/o tratamiento.

		Demora < 40 días	Demora ≥ 40 días	Total
Carcinoma SAI	Número	12	3	15
	Porcentaje	80%	20%	100%
AdenoCa/ColangioCa	Número	209	76	285
	Porcentaje	73,3%	26,7%	100%
T. maligno sin conf.diag.	Número	63	5	68
	Porcentaje	92,6%	7,4%	100%
Total	Número	284	84	368
	Porcentaje	77,2%	22,8%	100%

En éste estudio han sido perdidos por el sistema 10 pacientes. Del total de pacientes el 77,2% han sido tratados antes de 40 días desde su diagnóstico, independientemente de cuál sea su tipo histológico, pues en todos

presentan significación estadística dicho elemento, variando desde el 92,6% del tipo "Tumor maligno sin confirmación histológica" pasando por el 80% en el "Carcinoma SAI", hasta el 73,3% en el tipo "Adenocarcinoma/colangiocarcinoma"; aunque en éste tipo histológico se encuentran la mayor parte de los pacientes estudiados (285) el 75%.

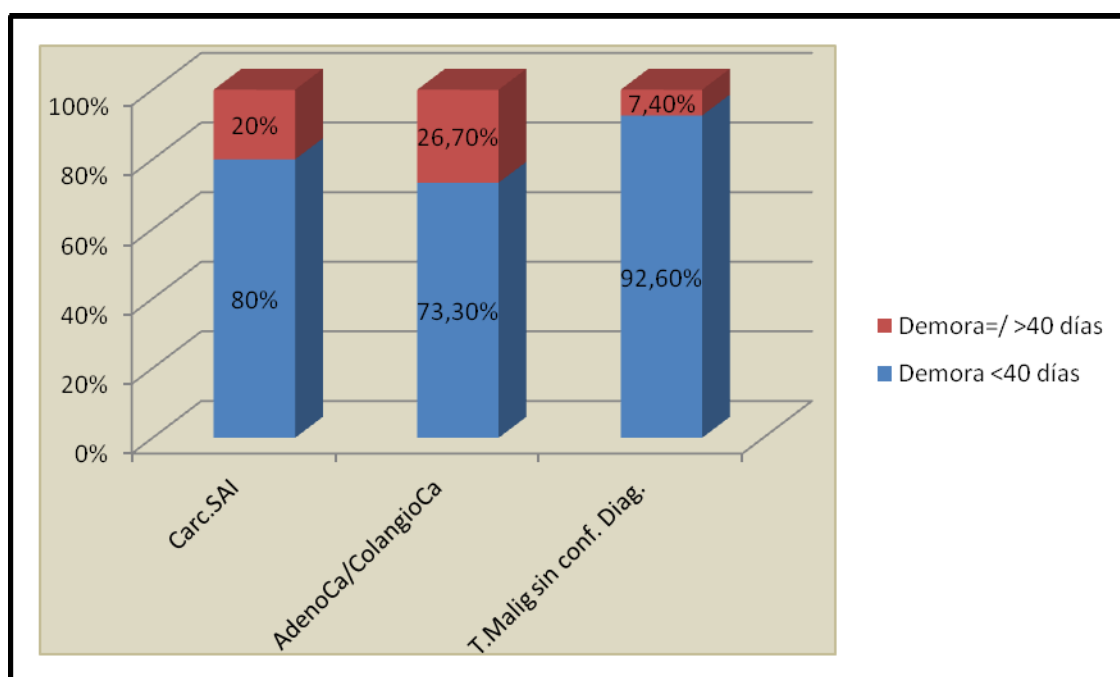


Gráfico 29. Demora que se presenta en cada paciente atendiendo a su diagnóstico histológico.

HISTOLOGÍA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Aunque el número total de Tumores primarios múltiples en nuestra serie ha sido poco numeroso (18), y su porcentaje en el total de casos es igualmente escaso (4,8%). Hemos realizado en estudio bivalente de éstos con la histología encontrada.

Tabla 28. Distribución del número y porcentaje de Tumores primarios múltiples en relación con la histología.

		Carcinoma SAI	Adeno/Col.carcinoma	T.M.s.c.d.	Total
NO T.P.M.	Nº	14	282	64	360
	%	93,3%	96,9%	88,9%	95,2%
SI T.P.M.	Nº	1	9	8	18
	%	6,7%	3,1%	11,1%	4,8%
Total	Nº	15	291	72	378
	%	100%	100%	100%	100%

En ésta tabla podemos comprobar que la histología con mayor porcentaje de tumores primarios múltiples es la de "Tumor maligno sin confirmación diagnóstica" con un 11,1% , dato con significación estadística ($p < 0,05$); El grupo de "Adenocarcinoma-colangiocarcinoma" presenta un 3,1% y 9 casos , en grupo de carcinoma SAI presenta 6,7%, pero tan solo con un caso.

Como comentamos en anteriores apartados no creemos que éstos datos tengan gran representatividad, habida cuenta del escaso número de tumores primarios múltiples encontrados en nuestra serie, que facilitaría un importante sesgo al relacionarlos con las demás variables.

GRADO DE DIFERENCIACIÓN

No se realiza en estudio bivalente del "grado de diferenciación" con las demás variables estudiadas porque el porcentaje de grado de diferenciación "no realizado" supone el 78% de los casos, y cualquier estudio estadístico no sería valorable.

LOCALIZACION Y EXTENSION TUMORAL

Se realiza un estudio estadístico bivalente en los pacientes atendiendo a su localización anatómica y su grado de extensión tumoral en 372 pacientes de los 378. No se han tenido en cuenta a 6 pacientes, por no constar su grado de extensión, por lo que se han eliminado de la valoración

Tabla 29. Relación a su localización anatómica y el grado de extensión tumoral.

		Localizado	Regional	Diseminado	Total
V.B. Extra-hepáticas	Nº	72	33	23	128
	Porcentaje	56,3%	25,7%	18%	100%
Ampolla de Vater	Nº	62	48	10	120
	Porcentaje	51,7%	40%	8,3%	100%
Sitios contiguos	Nº	8	3	3	14
	Porcentaje	57,2%	21,4%	21,4%	100%
V.B. SAI	Nº	47	25	38	110
	Porcentaje	42,8%	22,7%	34,5%	100%
Total	Nº	189	109	74	372
	Porcentaje	50,8%	29,3%	19,9%	100%

En la localización "Vías biliares extra-hepáticas" se ha encontrado un 56,3% de pacientes con grado de extensión "Localizado", dato con significación estadística ($p < 0,05$). En menor proporción (25,7%) se presentan en estadio "Regional", y en el 18% en estadio "Diseminado".

En la "Ampolla de Vater" el 51,7% se encuentran "Localizado". Pero es en las "Vías biliares SAI" donde el grado de localización se muestra más disperso entre localizado, regional y diseminado. En "sitios contiguos" el 57,2% se encuentra localizado, dato con significación estadística; siendo la extensión "regional" y "diseminado" con igual frecuencia menos numerosa.

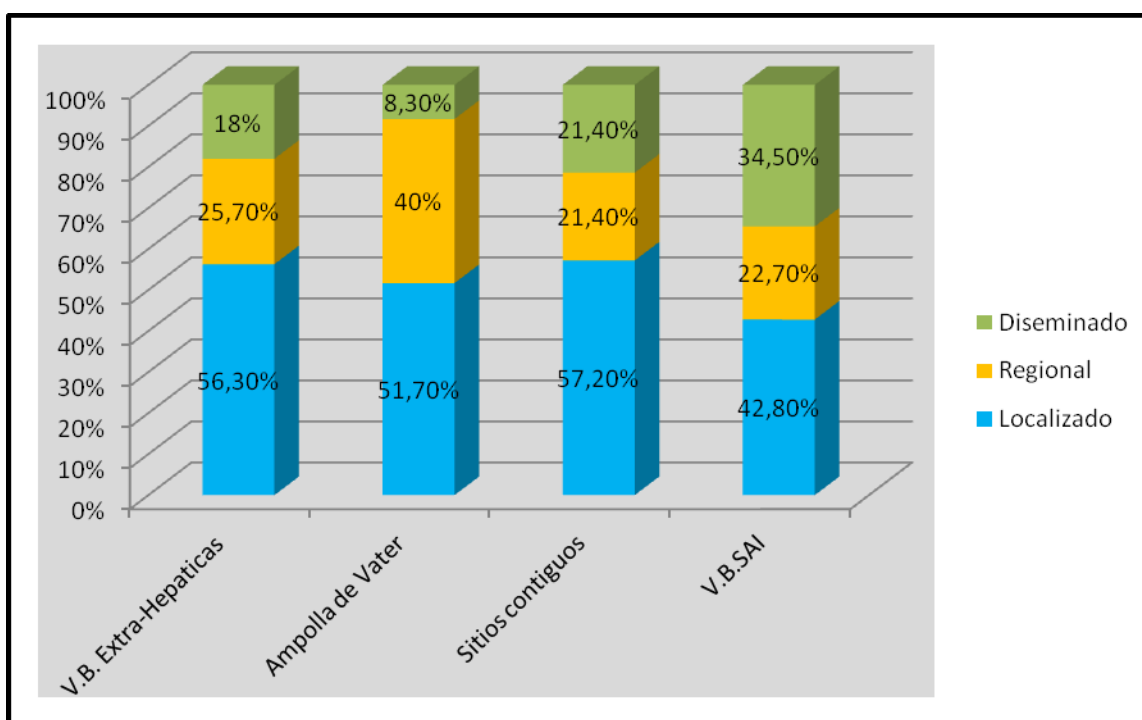


Gráfico 30. Expresión porcentual de las localizaciones anatómicas y su grado de extensión tumoral.

Encontramos que en cualquier ubicación la mitad de los casos presentan una extensión tumoral de "localizados", con significación estadística, y en sucesivas referencias tendremos la información del alto índice de fallecimientos, lo habla del alto potencial maligno de éste tipo de tumores.

LOCALIZACIÓN Y TNM

Se realiza un estudio estadístico bivariante de los pacientes atendiendo a su localización anatómica y al grado de clasificación TNM.

Tabla 30. Distribución numérica y porcentual de los pacientes atendiendo a su localización anatómica y su grado de TNM.

		V.B.Extrah ep.	Ampolla Vater	Sitios Contiguos	V.B. SAI	Total
Estadío I	Número	4	7	0	2	13
	%	30,8%	53,8%	0%	15,4%	100%
Estadío II	Número	19	16	1	3	39
	%	48,7%	41%	2,6%	7,7%	100%
Estadío III	Número	6	14	1	2	23
	%	26,1%	60,9%	4,3%	8,7%	100%
Estadío IV	Número	10	5	2	9	26
	%	38,5%	19,2%	7,7%	34,6%	100%
Total	Número	39	42	4	16	101
	%	38,6%	41,6%	4%	15,8%	100%

En relación a la clasificación TNM y la localización anatómica hemos encontrado que donde más frecuente se halla el estadío I es en la ampolla de Vater con significación estadística ($p < 0,05$) y un 53,8%. El estadío II se distribuye en vías biliares extra-hepáticas y ampolla de Vater sin diferencias estadísticas. Los cánceres clasificados en estadío III se encontraban en un 60,9% en la ampolla de Vater, con significación estadística. En el estadío IV no se encuentran diferencias entre las distintas localizaciones. En todos los estadíos de TNM, la localización "Sitios contiguos" presenta un escaso número de pacientes. Este estudio bivariante se ha realizado con los 101 pacientes en los que consta la estadificación según la clasificación TNM, por tanto debemos valorarlo de forma relativa, tanto por la representación que sobre el total de casos supone (1/4), como

por la tendencia cada vez mayor a desdeñar, en los estudios de cáncer de vía biliar, la clasificación TNM, por no ser un buen predictor de supervivencia global ni de resecabilidad, según García Alfonso P ²⁷² , y Greene FL ²⁷³ .

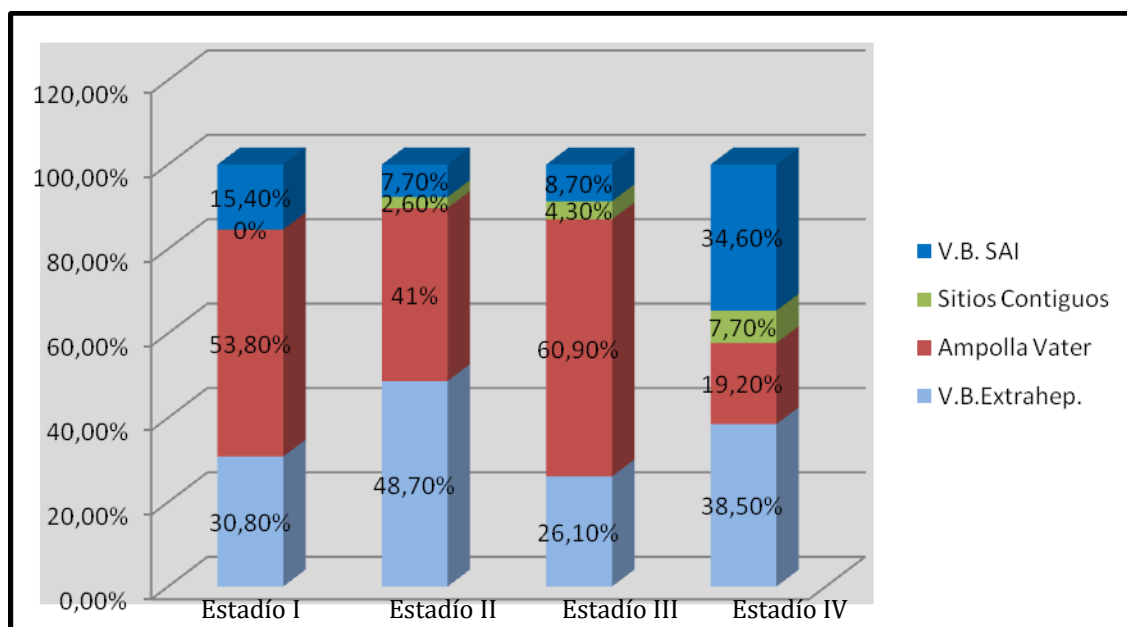


Gráfico 31. Expresión porcentual de las distintas localizaciones anatómicas y el grado TNM que se presentan en ellas.

LOCALIZACION Y TRATAMIENTO

La gran variedad de tratamientos aplicados y, en algunos casos, el exiguu número de pacientes incluidos en ese tipo de tratamiento, nos obliga a agruparlos, en cada momento con arreglo a la posibilidad de extraer conclusiones válidas. De esta manera, el tratamiento radioterápico y/o quimioterápico, al igual que otros tratamientos no quirúrgicos con intención curativa están incluidos en "tratamiento no quirúrgico".

Tabla 31. Distribución porcentual de los distintos tratamientos aplicados a los pacientes con cáncer de vías biliares según su localización anatómica.

	V.B. extrahep.	Ampolla de Vater	Sitios Contiguos	V.B.SAI
Cirugía	41,9%	73,8%	35,7%	21,2%
Tratamiento Paliativo	43,4%	10,6%	50%	61,0%
Trat. no Quirúrgico	3,1%	4,1%	0%	7,1%
Cirugía + trat. adyuvante	11,6%	11,5%	0%	10,6%

Destacamos el alto porcentaje de tratamiento exclusivamente quirúrgico, con significación estadística, en tumores en la ampolla de Vater. Dicha localización resulta más circunscrita y permite un tratamiento quirúrgico más efectivo. Si consideramos el tratamiento solo quirúrgico junto con el tratamiento cirugía + tratamiento adyuvante hallamos un 85,3% en la localización ampolla de Vater.

También es de destacar el alto porcentaje de tratamientos paliativos, generalmente de permeabilización o derivación biliar en todas las localizaciones salvo en ampolla, siendo en las vías biliares extra-hepáticas un 43,4% , y en las vías biliares SAI un 61%.

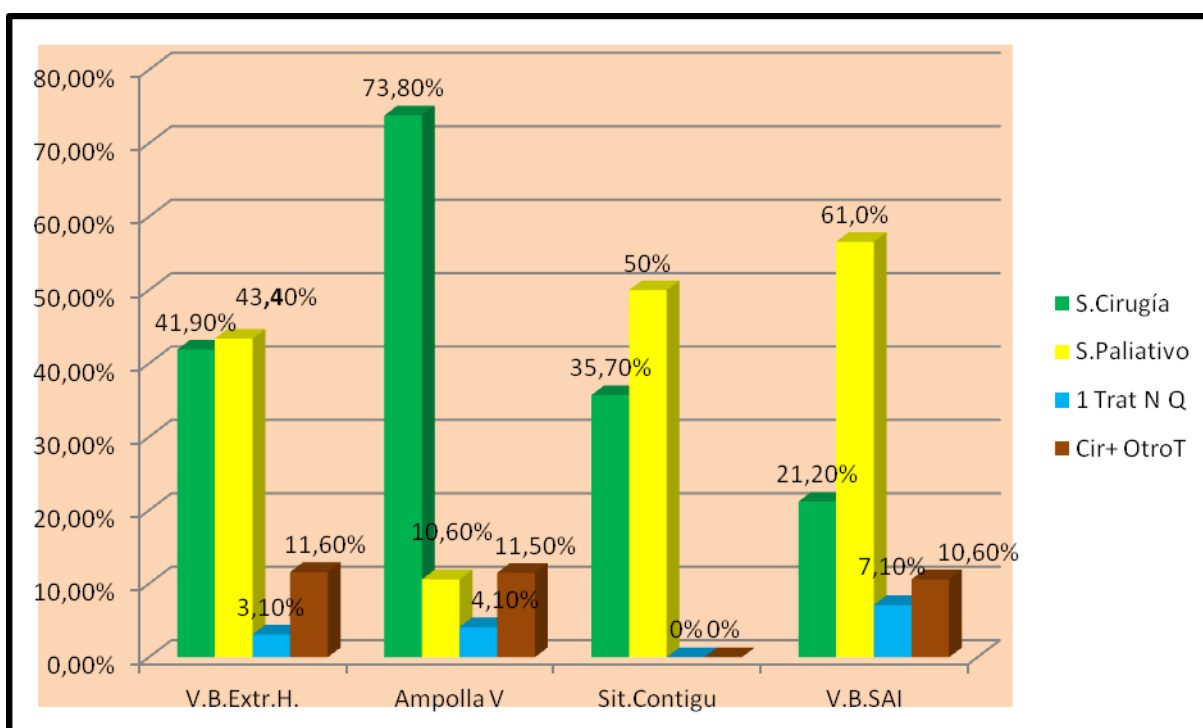


Gráfico 32. Expresivo de los distintos tipos de tratamiento aplicado en cada localización tumoral (agrupado)

LOCALIZACIÓN Y DEMORA

Se ha realizado el estudio bivariable entre la localización tumoral y la demora existente en el tratamiento en los dos grupos establecidos, menor de 40 días y 40 o más días, sobre un total de 368 pacientes, al perderse 10 pacientes (2,6%) por el sistema que no alteran la significación de los datos.

Tabla 32. Distribución numérica y porcentual de las distintas localizaciones y la demora en el tratamiento en cada una de ellas.

LOCALIZACIÓN		Demora < 40 días	Demora ≥ 40 días	Total
V.B.Extrahepáticas	Número	109	17	126
	%	86,5%	13,5%	100%
Ampolla de Vater	Número	85	36	121
	%	70,2%	29,8%	100%
Sitios Contiguos	Número	7	7	14
	%	50%	50%	100%
Vías Biliares SAI	Número	83	24	107
	%	77,6%	22,4%	100%
Total	Número	284	84	368
	%	77,2%	22,8%	100%

En todas las localizaciones los pacientes se atienden en un 77% con demora de menos de 40 días .

En las vías biliares extrahepáticas y en las vías biliares SAI, el porcentaje de pacientes tratados antes de 40 días es de 86,5% y 77,6%, dato con significación estadística ($p < 0,05$), valorable además si tenemos en cuenta el alto número de pacientes encuadrados en dichas localizaciones.

LOCALIZACIÓN Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Aunque hemos encontrado un escaso porcentaje de tumores primarios múltiples (4,8%), hemos llevado a cabo un estudio bivariable en relación con la localización del cáncer de vías biliares extrahepáticas, no hallando significación estadística en su relación ($p>0,05$).

Tabla 33. Distribución numérica y porcentual de la presencia de TPM en las distintas localizaciones.

		V.B.Extra-Hep.	Ampolla Vater	Sitios Contiguos	V.B.SAI	Total
NO TPM	Nº	122	117	13	108	360
	%	94,6%	95,9%	92,9%	95,6%	95,2%
SI TPM	Nº	7	5	1	5	18
	%	5,4%	4,1%	7,1%	4,4%	4,8%
Total	Nº	129	122	14	113	378
	%	100%	100%	100%	100%	100%

EXTENSION TUMORAL Y TNM

Se realiza un estudio estadístico bivalente de los pacientes atendiendo a su clasificación TNM y al grado de extensión tumoral.

Tabla 34. Distribución de la correlación entre el grado de extensión tumoral y el grado de TNM

		Localizado	Regional	Diseminado	Total
TNM Estadio 1	Número	13	0	0	13
	Porcentaje	100%	0%	0%	100%
TNM Estadio 2	Número	34	5	0	39
	Porcentaje	87,2%	12,8%	0%	100%
TNM Estadio 3	Número	4	19	0	23
	Porcentaje	17,4%	82,6%	0%	100%
TNM Estadio 4	Número	0	1	25	26
	Porcentaje	0%	3,8%	96,2%	100%
Total	Número	51	25	25	101
	Porcentaje	50,5%	24,8%	24,8%	100%

En relación a la clasificación TNM se encuentran perdidos por el sistema 277 pacientes, por lo que el estudio se realiza con 101 pacientes.

Presenta significación estadística el hecho de que en estadios TNM precoces se encuentren los tumores con extensión más localizados. Así en el estadio TNM 1º, el 100% se encuentra localizado, para constatar que en el estadio TNM 2º se encuentra localizado el 87,2%, , en el estadio TNM 3º el 17,4%. y en el estadio TNM 4º el porcentaje de localizados es de 0%. Hecho inverso ocurre con la extensión tumoral "Diseminado", que en el estadio TNM 1º y 2º, es 0; en el estadio TNM 4º es del 96,2%.

En el estadio 4º , encontramos un paciente que consta como regional , y que por definición debe tratarse de un error de cumplimentación de la ficha para su inclusión en la base de datos.

En el estadio TNM 3º el mayor porcentaje lo representan la extensión tumoral "Regional" con un 82,6%.

Aún teniendo en cuenta la significación estadística de los datos, debemos ser prudentes, habida cuenta de la gran cantidad de pacientes perdidos por el sistema, y la actual tendencia a minusvalorar la clasificación TNM.

EXTENSIÓN TUMORAL Y TRATAMIENTO

Se realiza un estudio estadístico bivalente de los pacientes atendiendo a su grado de extensión tumoral y al tratamiento aplicado.

Hemos excluido 6 pacientes por no constar su extensión tumoral, valorando un total de 372.

Tabla 35. Distribución numérica y porcentual de los pacientes con grado de extensión tumoral y el tipo de tratamiento aplicado .

		Solo Cirugía	Solo Paliativos	Cirugía+otroTº	Otro Tº	Total
Localizado	Nº	95	68	17	9	189
	%	50,3%	36%	9%	4,7%	100%
Regional	Nº	66	22	18	3	109
	%	60,6%	20,2%	16,5%	2,8%	100%
Diseminado	Nº	11	52	6	5	74
	%	14,9%	70,3%	8,1%	6,8%	100%
Total	Nº	172	142	41	17	372
	%	46,2%	38,2%	11%	4,6%	100%

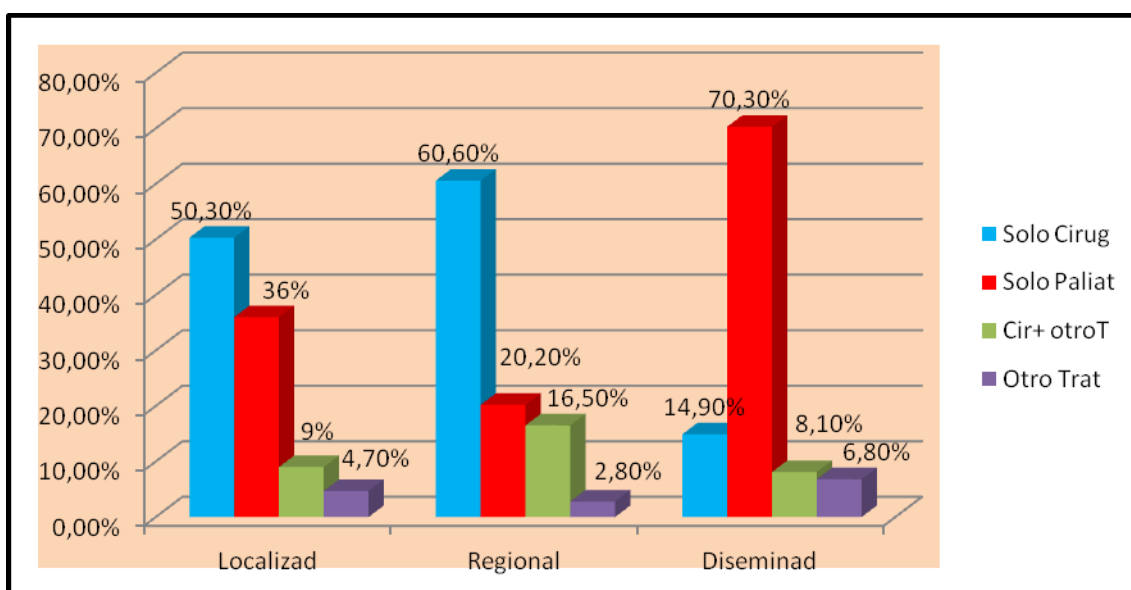


Gráfico 33. Tipo de extensión tumoral y el tipo de tratamiento aplicado.

Encontramos que en la extensión tumoral "Localizado" el tratamiento que se realiza es "Solo cirugía" en el 50,3%, con significación estadística ($p < 0,05$). En el grado de extensión "Diseminado" el tratamiento que se utiliza es "Solo paliativos" en un 70,3%, con significación estadística ($p < 0,05$). Seguido de "Solo cirugía" en el 14,9%.

En el grado de clasificación "Regional" también es el tratamiento "Solo cirugía" el mayor utilizado en un 60,6%, con significación estadística ($p < 0,05$), siendo los demás tratamientos menos usados sin especial relevancia de ninguno.

EXTENSIÓN TUMORAL Y DEMORA

Se realiza un estudio bivariable entre los grados de extensión tumoral y la demora en el tratamiento, del total de pacientes menos 14 que han sido perdidos por el sistema.

Tabla 36. Extensión tumoral y demora

		Demora < 40 días	Demora ≥ 40 días	Total
Localizado	Nº	140	45	185
	Porcentaje	49,8%	54,2%	50,8%
Regional	Nº	83	25	108
	Porcentaje	29,5%	30,1%	29,7%
Diseminado	Nº	58	13	71
	Porcentaje	20,6%	15,7%	19,5%
Total	Nº	281	83	364
	Porcentaje	100%	100%	100%

El 75% de todos los pacientes , sea cual sea su grado de extensión tumoral han sido atendidos antes de 40 días , no encontrando relación estadísticamente significativa entre el grado de extensión tumoral y la demora en el tratamiento($p>0,5$).

EXTENSIÓN TUMORAL Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Sobre 372 pacientes hemos realizado un estudio bivariable entre el grado de extensión tumoral y la existencia de tumores primarios múltiples. Amén del escaso número de pacientes con tumores primarios múltiples, no hemos encontrado relación estadísticamente significativa.

TNM Y TRATAMIENTO

Se realiza un estudio estadístico bivariable de los pacientes atendiendo a su grado de TNM y al tipo de tratamiento aplicado.

Tabla 37. Distribución de los pacientes atendiendo a su grado TNM y los distintos tipos de tratamiento aplicados.

		Solo Cirugía	Solo Paliativo	Cirugía+Otro Tº	Otro Tratº	Total
Estadio-1	Nº	10	0	3	0	13
	%	76,9%	0%	23,1%	0%	100%
Estadio-2	Nº	20	10	9	0	39
	%	51,3%	25,6%	23,1%	0%	100%
Estadio-3	Nº	14	1	8	0	23
	%	60,9%	4,3%	34,8%	0%	100%
Estadio-4	Nº	2	19	2	3	26
	%	7,7%	73,1%	7,7%	11,5%	100%
Total	Nº	46	30	22	3	101
	%	45,5%	29,7%	21,8%	3%	100%

En la clasificación TNM del Estadio 1º el tratamiento más usado es "solo cirugía" con significación estadística en un 76,9% ($p<0,05$). Aunque en éste grupo de clasificación también se emplea "cirugía más otro tratamiento" en un 23,1%. Cuanto mayor es el grado de la clasificación TNM más se emplean el tratamiento "solo paliativo" hasta que en el grado Estadio-4º constituye el 73,1%. La poca relevancia del tratamiento consistente en "otro tratamiento no quirúrgico" que se usa en el 11,5% de los clasificados como TNM de Estadio-4º, no siendo usado en ningún otro grupo de clasificación TNM revela la escasa confianza en él, por los malos resultados que presenta cualquier tratamiento que no tenga entre sus elementos la "cirugía".

Llamamos la atención de que en el Estadio 4º, casi todos los tratamientos deberían ser "paliativos" o con intención paliativa razonablemente, al ser un estadio diseminado, por definición.

Todo el estudio bivalente se ha realizado con los 101 pacientes en los que sí constaba su clasificación TNM. Si bien, el número de pacientes no es muy grande, y por lo tanto no podemos decantarnos por determinado grado de representatividad.

TNM Y DEMORA

Se realiza un estudio bivalente entre la clasificación TNM y los dos grupos de demora menos de 40 días y 40 o más días de demora de tratamiento, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en la relación entre ambas variables, constatando que el 75% de todos los pacientes han sido atendidos con una demora de menos de 40 días con independencia de su clasificación TNM.

TNM Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Se realiza un estudio bivalente entre los pacientes según la clasificación TNM y la existencia de tumores primarios múltiples, con el condicionante de que en sólo 101 pacientes consta la clasificación TNM, y que la existencia total en nuestra serie de tumores primarios múltiples se reduce a 18. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en su relación.

TRATAMIENTO Y DEMORA

Se realiza un estudio estadístico bivalente de 368 pacientes de los 378, valorando la demora existente en ellos y el tipo de tratamiento aplicado relacionado con la misma.

Tabla 38. Distribución numérica y porcentual de los pacientes atendiendo al grupo de demora y al tratamiento recibido.

		Demora<40 días	Demora ≥ 40 días	Total
Solo cirugía	Nº	129	44	173
	Porcentaje	74,6%	25,4%	100%
Solo paliativo	Nº	115	20	135
	Porcentaje	85,2%	14,8%	100%
Cirugía+otro Tº	Nº	30	11	41
	Porcentaje	73,2%	26,8%	100%
Otro Tratamiento	Nº	10	9	19
	Porcentaje	52,6%	47,4%	100%
Total	Nº	284	84	368

	Porcentaje	77,2%	22,8%	100%
--	------------	--------------	-------	------

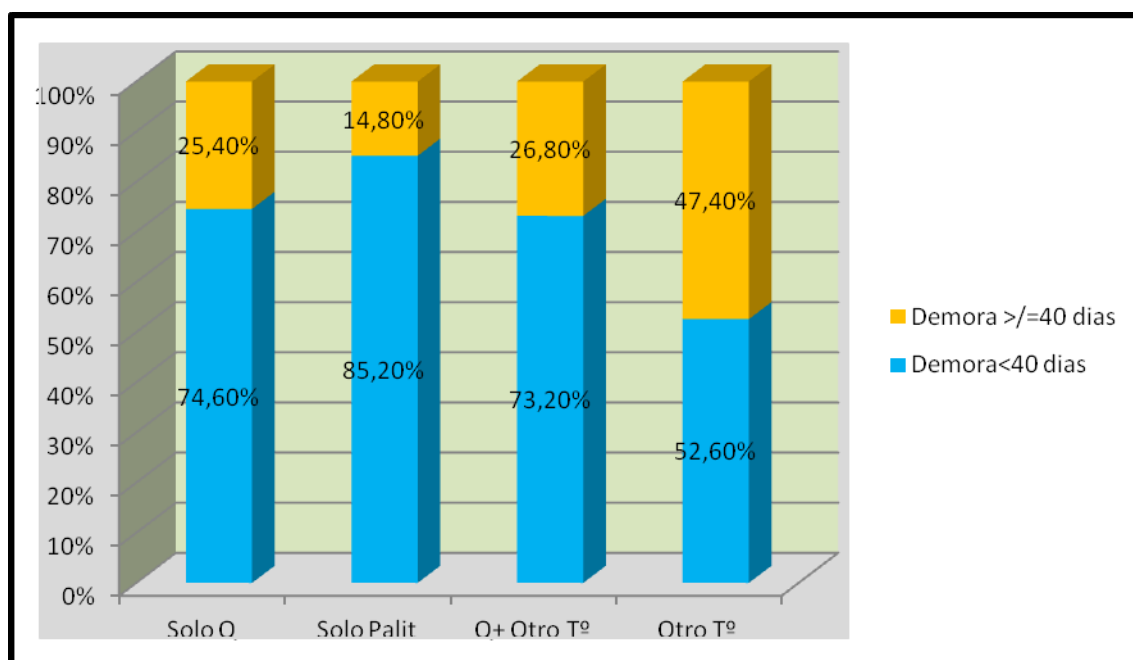


Gráfico 34. Expresión porcentual de la demora que soporta cada tipo de tratamiento.

En éste estudio se han perdido 10 pacientes por el sistema. La mayor parte de los pacientes (77,2%) sea cual sea el tratamiento aplicado ha sufrido una demora de menos de 40 días, dato con significación estadística ($p < 0,005$). Más de las 3/4 partes de los pacientes a los que se les ha practicado tratamiento de "solo cirugía", o "solo paliativo", o "cirugía+ otro tratamiento" han sido atendidos en menos de 40 días, dato con significación estadística ($p < 0,05$). Tan solo cuando el tratamiento elegido es "otro tratamiento no quirúrgico" el porcentaje de pacientes con demora de 40 o más días es considerable (47,4%), pero no mayor a los que presentan una demora de menos de 40 días.

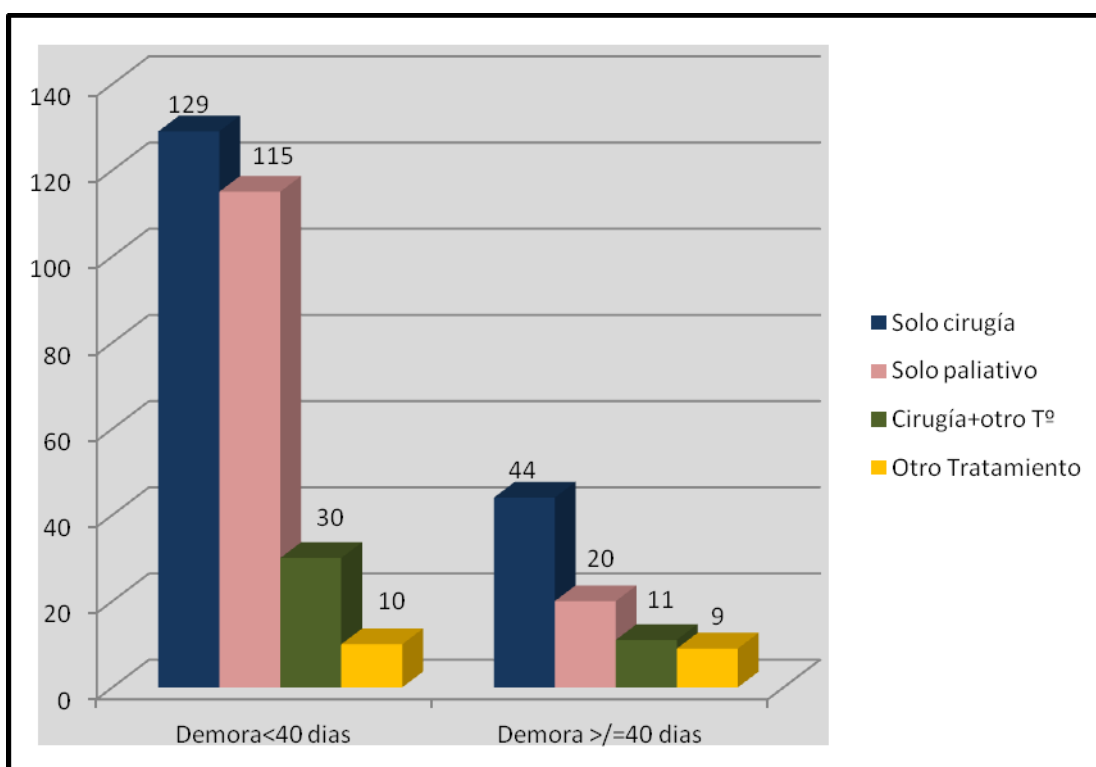


Gráfico 35. Tipo de tratamiento aplicado en cada tipo de demora.

TRATAMIENTO Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Se realiza estudio bivalente entre los distintos tratamientos agrupados realizados a los pacientes de nuestra serie y la existencia de tumores primarios múltiples, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tipos de tratamiento aplicado y la aparición de tumores primarios múltiples ($p>0,05$).

DEMORA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Se realiza estudio bivalente entre los dos grupos de demora existentes y la aparición de tumores primarios múltiples, no encontrando relación con significación estadística entre ambas ($p>0,1$).

MORTALIDAD

DESCRIPTIVA

La mortalidad por Cáncer de vías biliares en nuestro estudio ha sido del 70,1% al finalizar el mismo.

Al analizar la causa de la muerte, y atendiendo a las características del estudio no hemos tenido en cuenta para nuestras valoraciones a 7 sujetos que han fallecido por causas no relacionadas con el tumor que nos ocupa, y otros 3 casos en los que desconocemos la causa del fallecimiento.

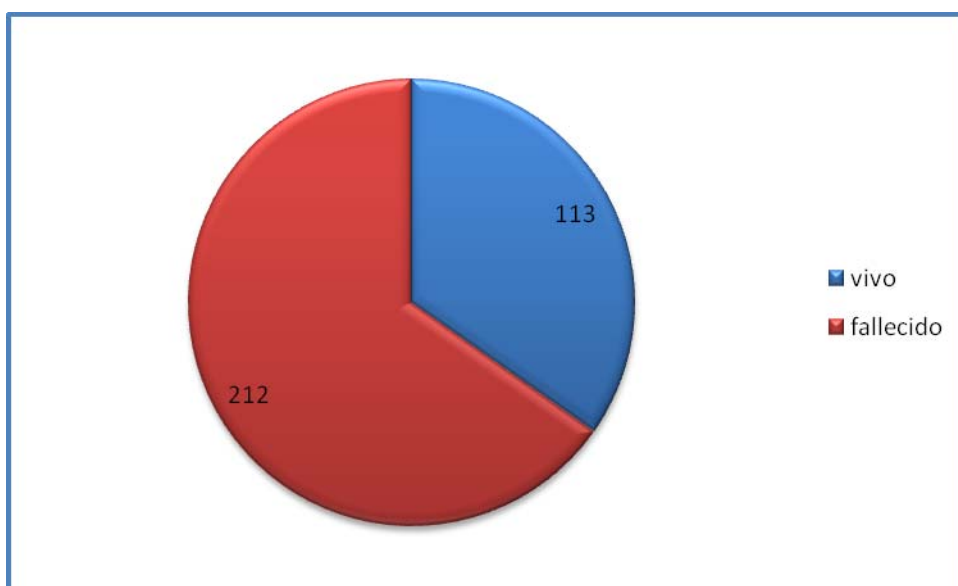


Gráfico 36. Número de pacientes fallecidos y vivos al final del estudio.

Al finalizar el estudio el 29,9% de los pacientes permanecían vivos , y constatamos que el 56,1% han fallecido por progresión tumoral y el 11,41% por complicaciones clínicas; 1,9% por otras causas no relacionadas y un 0,8% se desconoce su causa, por lo que no será tenido en cuenta en las valoraciones que se hagan en adelante.

Tabla 39. Estatus vital al final del estudio de todos los pacientes con expresión de la causa de su fallecimiento.

	Nº	Porcentaje
Vivo	113	29,9%
Fallecido por Progresión tumoral	212	56,1%
Fallecido por Complicaciones clínicas	43	11,4%
Fallecido por otra causa NO relacionada	7	1,9%
Desconocida	3	0,8%
TOTAL	378	100%

Entre los fallecidos la causa más frecuente ha sido la progresión tumoral en un 83,1%, dato con significación estadística ($p < 0,05$).

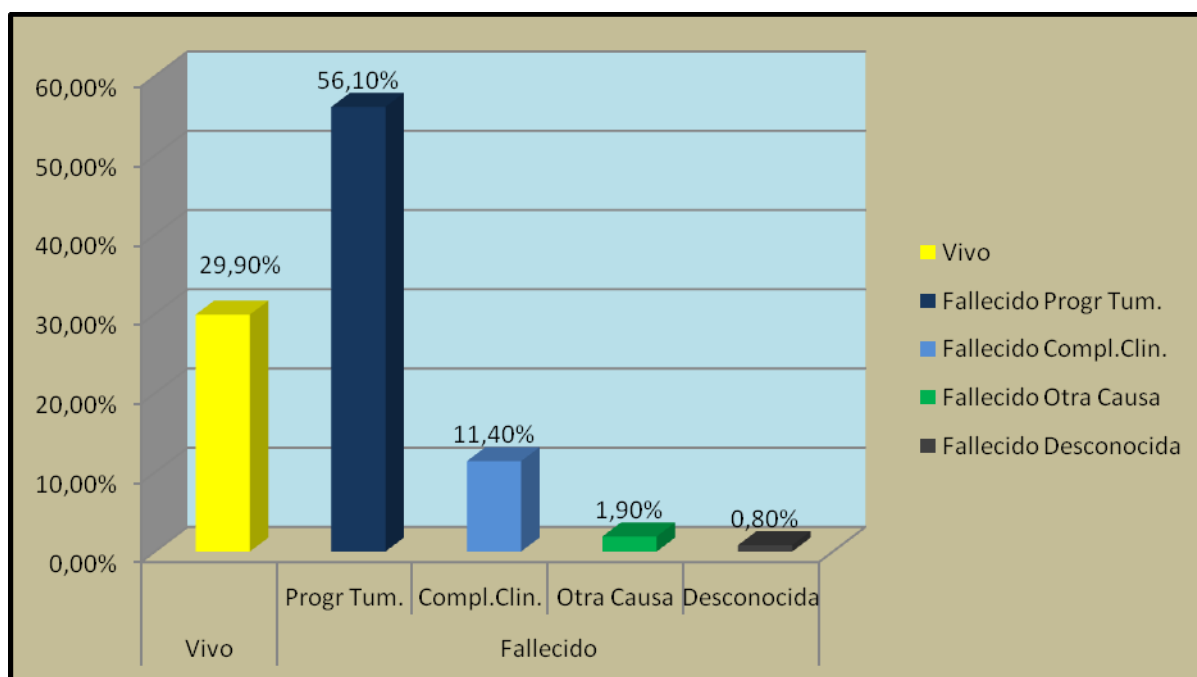


Gráfico 37. Estatus vital y causa del fallecimiento de todos los pacientes.

ANALÍTICA

MORTALIDAD Y GRUPO DE EDAD

Se realiza un estudio estadístico bivalente entre el estatus vital (vivo/fallecido) y el grupo de edad preestablecido en los 378 pacientes.

Tabla 40. Distribución de los pacientes atendiendo a su grupo de edad y estatus vital.

		< 65 Años	≥ 65 Años	Total
Vivos	Número	51	62	113
	Porcentaje	41,1%	24,4%	29,9%
Fallecidos	Número	73	192	265
	Porcentaje	58,9%	75,6%	70,8%
Total	Número	124	254	378

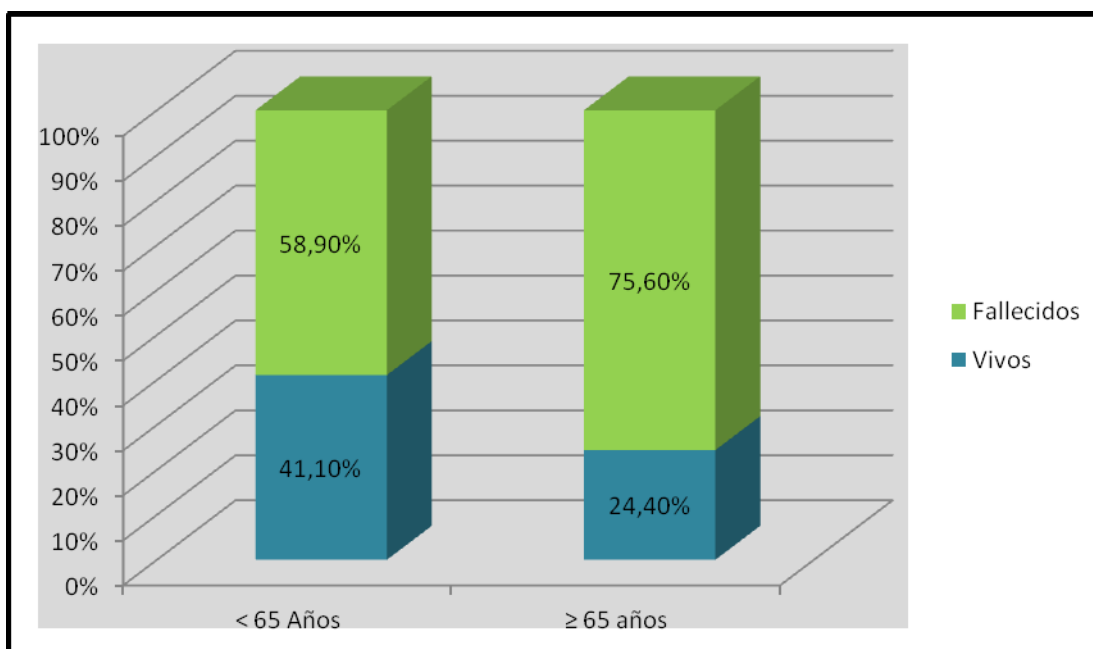


Gráfico 38. Estatus vital (vivo/fallecido) en cada grupo de edad.

En el estudio de mortalidad clasificada por grupos de edad, se observa que la mortalidad en el grupo de edad de menos de 65 años, es menor que en el grupo de sujetos con 65 o más años (58,9% frente a 75,6%). Con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

ESTATUS VITAL Y EDAD

La media de edad de los sujetos fallecidos es de 70,86 años, y de los sujetos vivos al final del estudio es de 65,74 años, siendo la diferencia estadísticamente significativa con $p < 0,001$

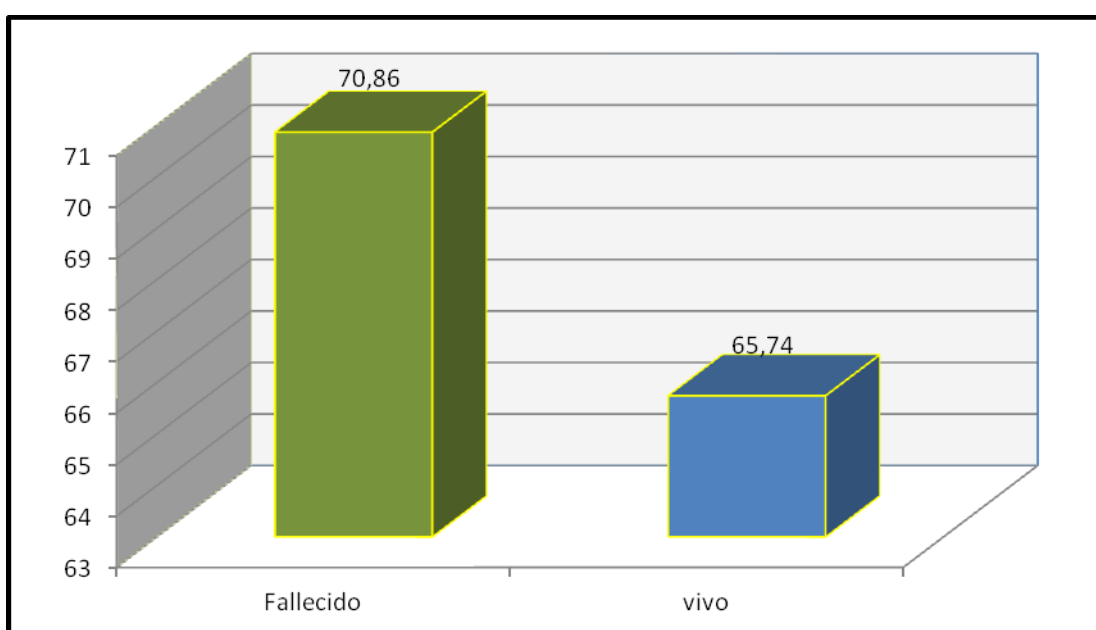


Gráfico 39. Edad media, en años, de los pacientes de cada grupo: fallecidos, y vivos.

MORTALIDAD Y SEXO

Se ha realizado un estudio estadístico del estatus vital (vivo/fallecido) en relación con el sexo de los pacientes.

Tabla 41. Estatus vital en relación con el sexo.

	Hombres	Mujeres	Total
Vivos N°	59	54	113
Vivos %	30,1%	29,7%	29,9%

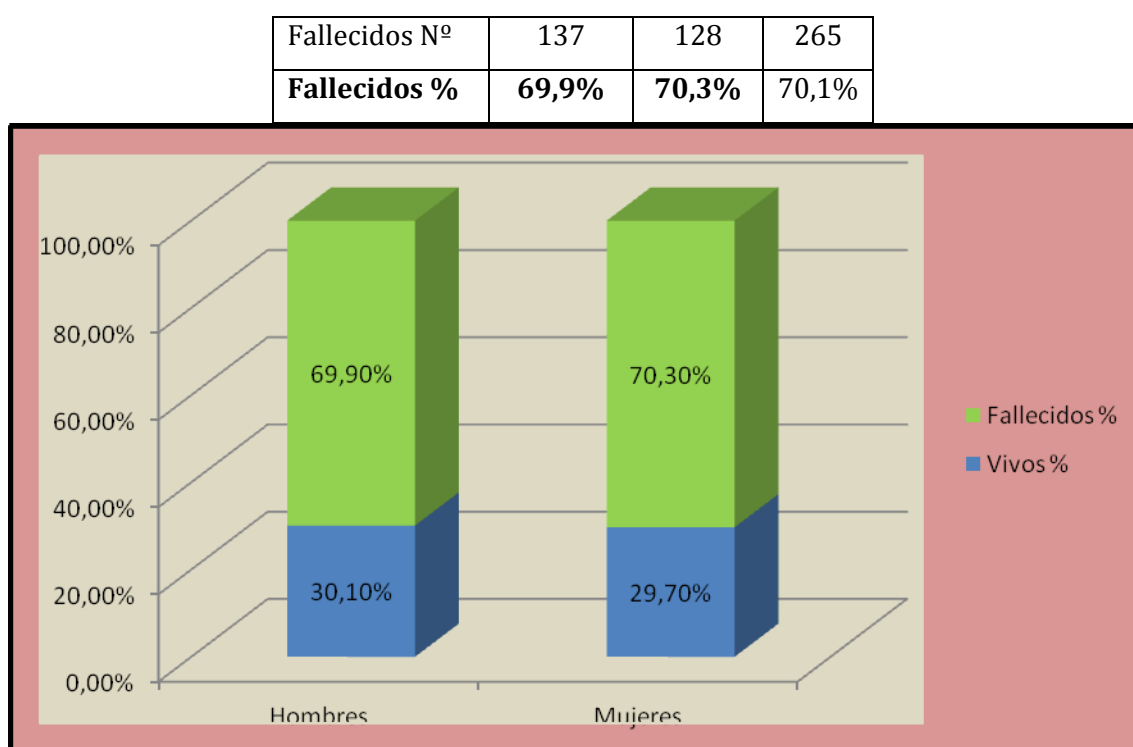


Gráfico 40. Estatus vital (vivo/fallecido) en relación con el sexo.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas de la mortalidad en relación con el sexo ($p>0,05$). El 69,9% de los hombres y el 70,3% de las mujeres afectados por cáncer de vías biliares han fallecido en nuestro estudio.

CAUSA DE LA MUERTE Y SEXO

Se ha realizado un estudio estadístico bivariante entre la causa del fallecimiento en relación con el sexo en 255 pacientes del total de 378.

Tabla 42. Causa del fallecimiento en relación con el sexo.

Causa de fallecimiento		Hombres	Mujeres	Total
Progresión tumoral	Número	105	107	212
	%	81,4%	84,9%	
Complicaciones clínicas	Número	24	19	43
	%	18,6%	15,1%	
Totales	Número	129	126	255
	%	50,6%	49,4%	

En relación con la causa de muerte y el sexo no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$). El 81,4% de los hombres fallecieron por progresión tumoral y el 84,9% de las mujeres lo hicieron por la misma causa.

MORTALIDAD E HISTOLOGIA

Se realiza un estudio estadístico bivalente de los 378 pacientes atendiendo a su estatus vital (vivo/fallecido) y el diagnóstico histológico.

Tabla 43. Estatus vital y diagnóstico histológico.

		Carcinoma SAI	Adeno/colangio carcinoma	T. maligno sin conf. histológica	Total
Fallec.	Número	10	193	62	265
	%	66,7%	66,3%	86,1%	70,1%
Vivos	Número	5	98	10	113
	%	33,3%	33,7%	13,9%	29,9%
Total	Número	15	291	72	378
	%	100%	100%	100%	100%

Teniendo en cuenta que sobre el total de sujetos estudiados, el 77% están diagnosticados de "Adenocarcinoma/Colangiocarcinoma", tanto los fallecidos, como los que permanecen vivos al final del estudio, son más frecuentes en éste tipo histológico. Ahora bien, al analizar por grupos histológicos, el estatus vital al final del estudio, observamos que en los tumores malignos sin confirmación histológica, de un total de 72 casos, 62 pacientes fallecen, lo que supone el 86,1% de fallecidos, dato con significación estadística ($p<0,05$).

En los casos diagnosticados de "Carcinoma SAI", de un total de 15 sujetos, encontramos fallecidos 10, lo que supone un 66,7%, dato con significación estadística ($p<0,05$).

En los casos diagnosticados de "Adenocarcinoma/Colangiocarcinoma" de un total de 291; fallecen 193, lo que supone un 66,31% de mortalidad para ese grupo histológico. Las diferencias son estadísticamente significativas, con $p < 0,005$.

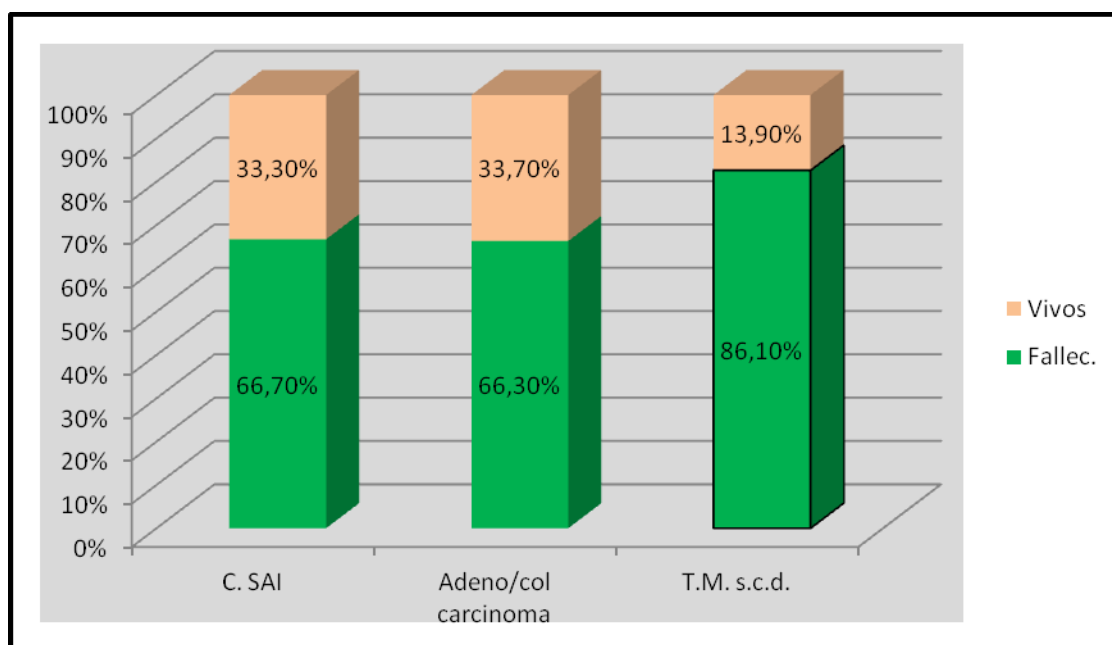


Gráfico 41. Estatus vital (vivo/fallecido) en cada tipo de diagnóstico histológico.

CAUSA DE MUERTE E HISTOLOGIA

Se realiza un estudio estadístico bivalente entre 255 pacientes de los 378, atendiendo a la causa de muerte en cada tipo histológico.

Tabla 44. Causa de muerte en cada tipo histológico.

		Carcinoma SAI	Adeno/Colangio Carcinoma	Tumor maligno sin Conf. Histológica.	Total
Progresión tumoral	Nº	8	146	58	212
	%	80%	79,8%	93,5%	83,1%
Complicaciones Clínicas	Nº	2	37	4	43
	%	20%	20,2%	6,5%	16,9%
Total	Nº	10	183	62	255
	%	100%	100%	100%	100%

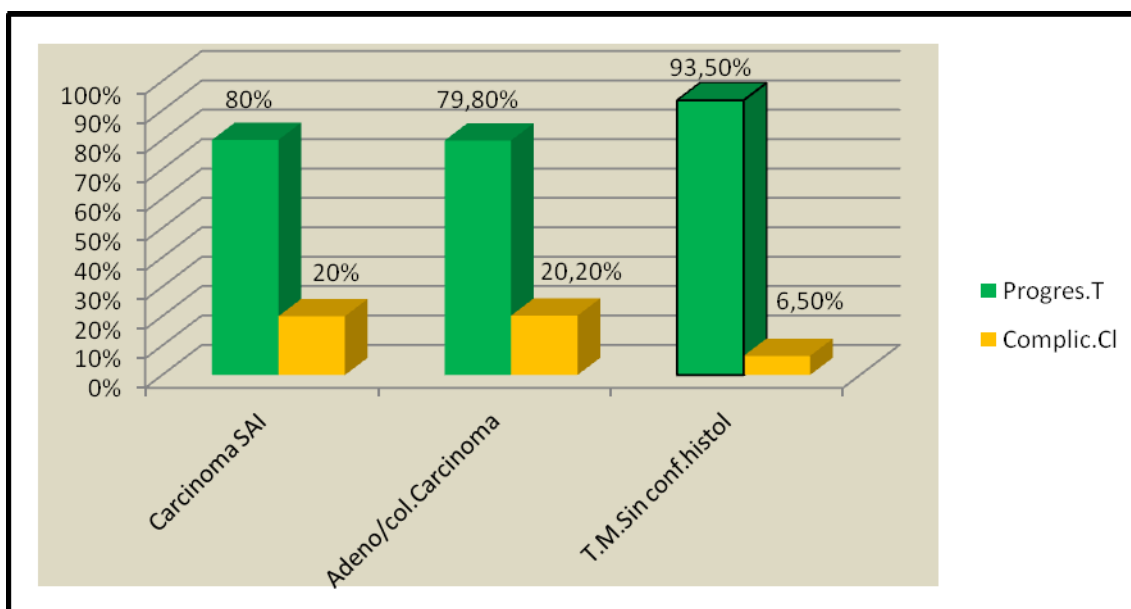


Gráfico 42. Causa de muerte en cada tipo histológico.

Se observa que en los pacientes diagnosticados de "Tumor maligno sin confirmación histológica" 93,5% fallecen por progresión tumoral. En los sujetos diagnosticados de "Adenocarcinoma/colangiocarcinoma" el 79,8% y en los diagnosticados de "Carcinoma SAI" el 80%. En cambio fallecen por complicaciones clínicas el 20% y el 20,2% de los pacientes con Carcinoma SAI y Adenocarcinoma/Colangiocarcinoma respectivamente, mientras que los pacientes diagnosticados de Tumor maligno sin confirmación histológica fallecen de

complicaciones clínicas tan solo el 6,5%. Estas diferencias son estadísticamente significativas. $p < 0,05$.

MORTALIDAD Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN

Como en nuestra serie no consta en el 78,6% el grado de diferenciación, al realizar los estudios estadísticos no se deben de extraer conclusiones válidas de los mismos.

CAUSA DE MUERTE Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN

Como en nuestra serie no consta en el 78,6 % el grado de diferenciación, al realizar los estudios estadísticos no se deben de extraer conclusiones válidas de los mismos.

MORTALIDAD Y LOCALIZACIÓN

Se lleva a cabo un estudio estadístico bivariante relacionando las distintas localizaciones anatómicas con el estatus vital de los pacientes (vivo/fallecido).

Tabla 45. Localizaciones anatómicas y el estatus vital en las mismas (vivo/fallecido).

		V.B.Extrah.	Ampolla V.	Sitios Contig.	V.B.SAI	Total
Vivo	Número	36	51	4	22	113
	%	31,9%	45,1%	3,5%	19,5%	100%
Fallecido	Número	93	71	10	91	265
	%	35,1%	26,8%	3,8%	34,3%	100%
Total	Número	129	122	14	113	378
	%	34,1%	32,3%	3,7%	29,9%	100%

En el estudio bivariante entre el status vital (vivo/fallecido) y la localización, encontramos que la localización "Ampolla de Váter" presenta un porcentaje mayor en el grupo de sujetos vivos, con significación estadística,

$p < 0,005$. En las demás localizaciones no encontramos diferencias con significación estadística, entre el porcentaje de vivos y fallecidos.

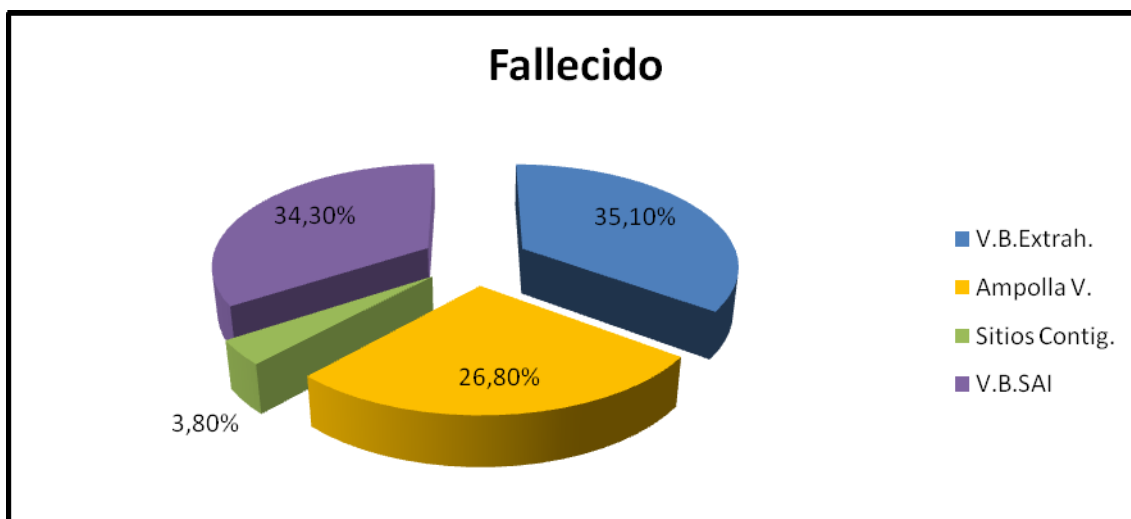


Gráfico 43. Fallecidos según su localización anatómica.

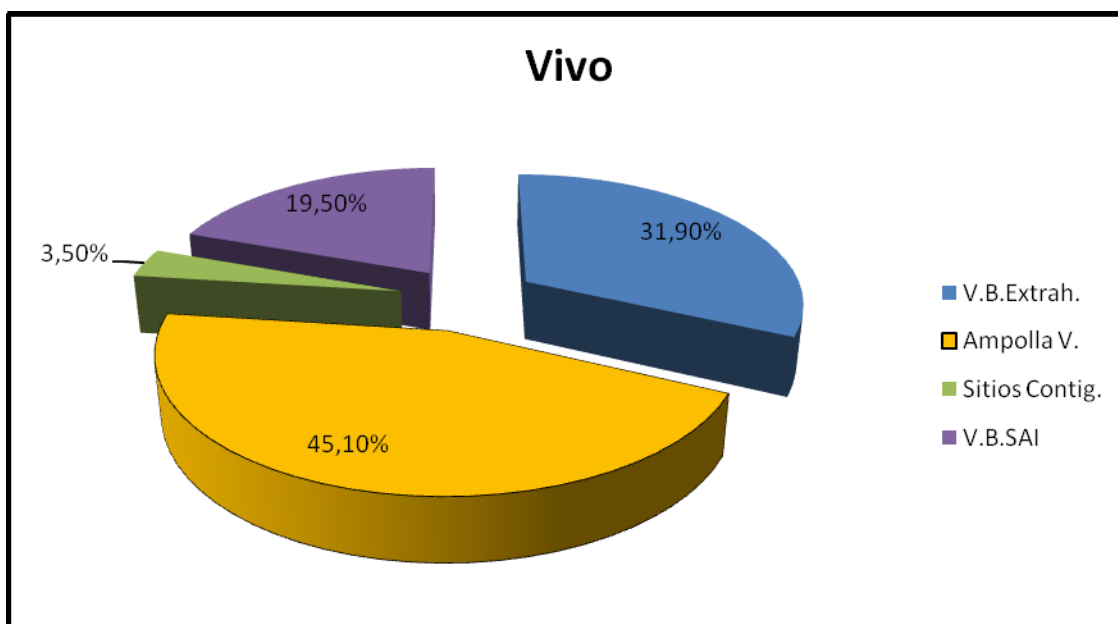


Gráfico 44. Vivos al final del estudio según su localización anatómica.

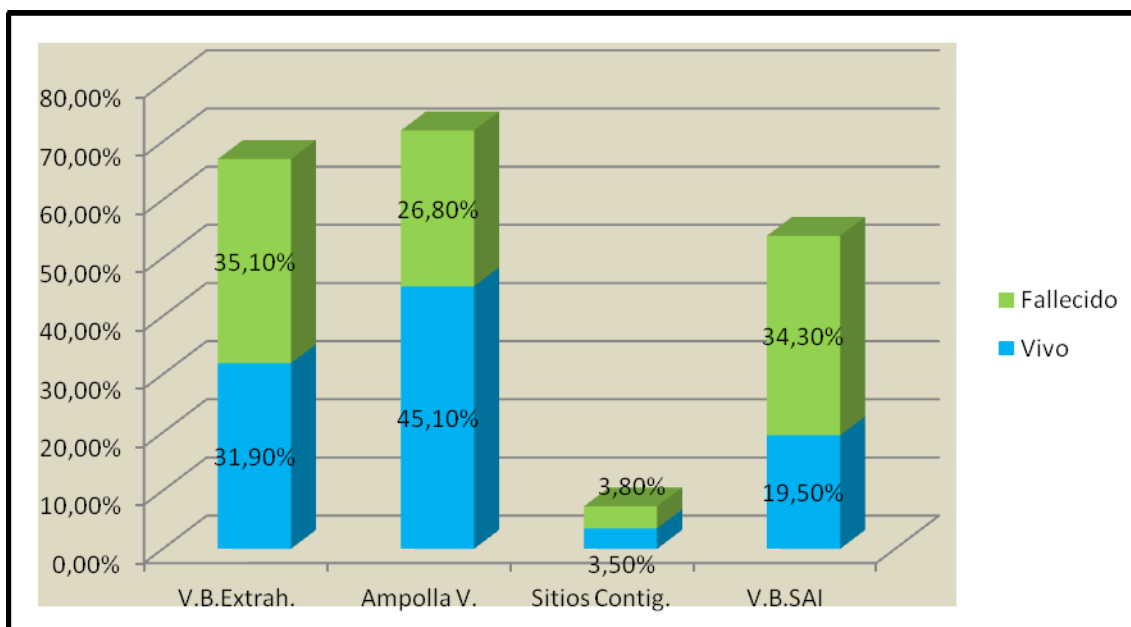


Gráfico 45. Localizaciones anatómicas y su contribución porcentual al estatus vital (vivo/fallecido).

CAUSA DE MUERTE Y LOCALIZACIÓN

Se realiza un estudio estadístico bivalente relacionando la causa de la muerte de los pacientes con su localización anatómica.

Tabla 46. Estatus vital(vivo/fallecido), la causa de la muerte y su localización anatómica.

		V.B. Extrahepat.	Ampolla de Vater	Sitios Contiguos	V.B.SAI	Total
Vivo	Nº	36	51	4	22	113
	Porcentaje	31,9%	45,1%	3,5%	19,5%	100%
Fallecido por Progresión tumoral	Nº	79	50	8	75	212
	Porcentaje	37,3%	23,6%	3,8%	35,3%	100%
Fallecido por Compl.Clin.	Nº	13	13	2	15	43
	Porcentaje	30,2%	30,2%	4,7%	34,9%	100%

Total	Nº	128	114	14	112	368
	Porcentaje	100%	100%	100%	100%	100%

Llama la atención que el mayor porcentaje de individuos vivos presentan el cáncer de vías biliares en la localización "Ampolla de Vater" con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$); seguidos de la localización "Vías biliares extra-hepáticas".

En relación al grupo de individuos que fallecieron por "Progresión tumoral" encontramos con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), mayor incidencia de localización "Vías biliares extra-hepáticas", al compararlo con "ampolla de Vater" y "sitios contiguos"; pero no así al compararlo con "vías biliares SAI".

En el caso de causa de muerte por "Complicaciones clínicas" no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las distintas localizaciones, si bien, se encuentran en menor medida en la localización "Sitios contiguos".

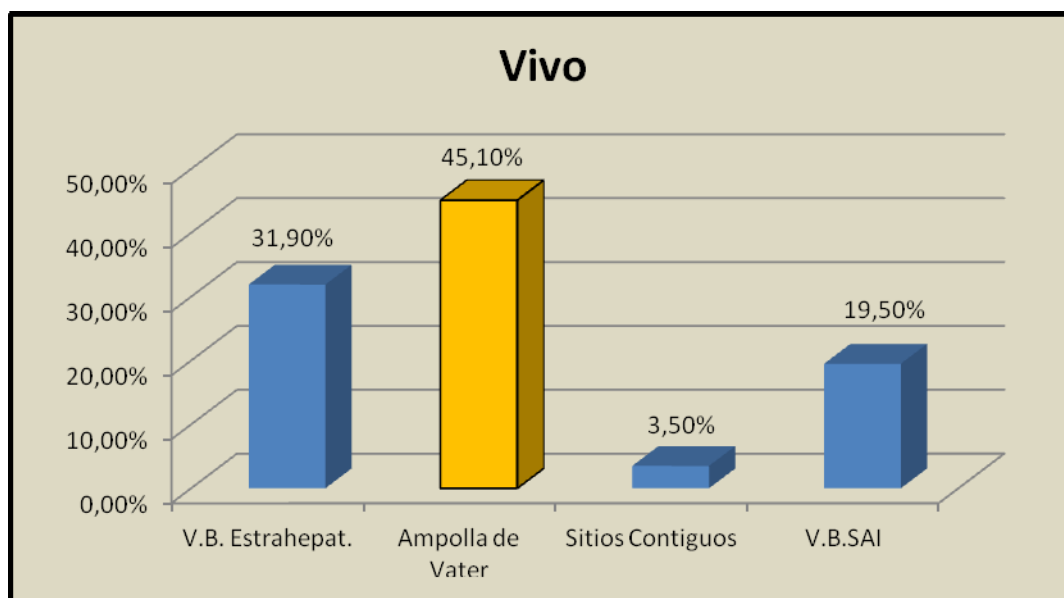


Gráfico 46. Estatus vital "vivo" en cada localización anatómica.

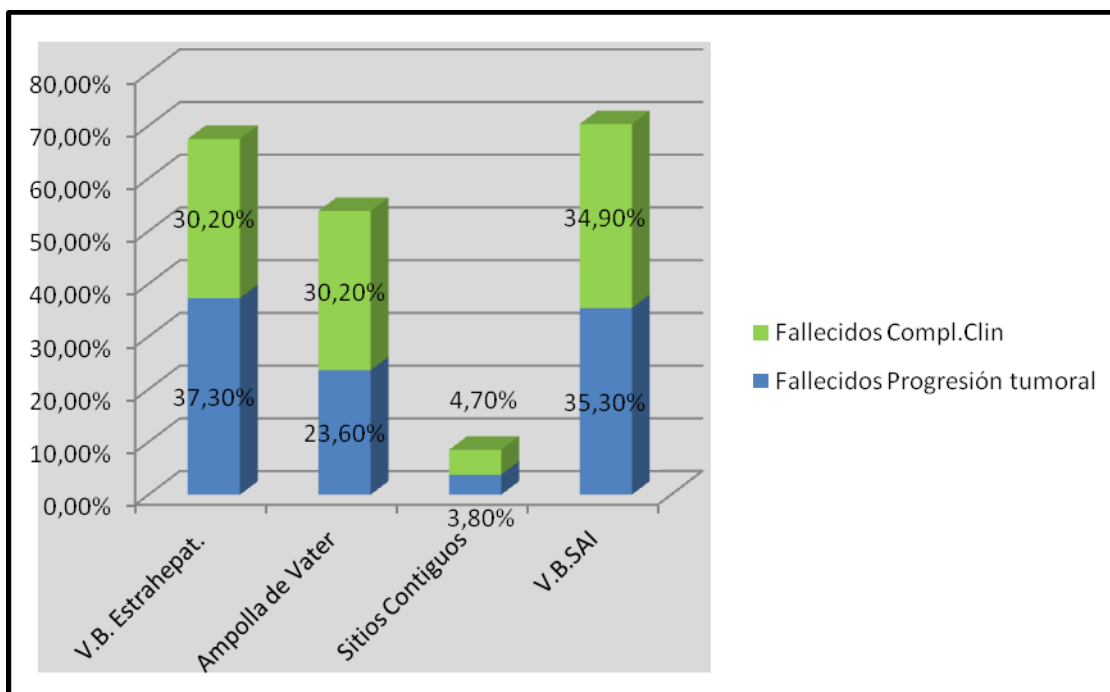


Gráfico 47. Causa de muerte en cada localización anatómica.

MORTALIDAD Y EXTENSION

Se realiza un estudio estadístico bivalente de los pacientes atendiendo a su estatus vital (vivo/fallecido) en cada modalidad de extensión tumoral. Se excluyen del total de pacientes estudiados 6, por no constar en el archivo general de tumores de los Hospitales públicos de la Comunidad de Madrid.

Tabla 47. Estatus vital en cada grupo de extensión tumoral.

		Localizado	Regional	Diseminado	Total
Fallecido	Número	116	78	65	259
	%	61,4%	71,6%	87,8%	69,6%
Vivo	Número	73	31	9	113
	%	38,6	28,4	12,2	30,4%
Total	Número	189	109	74	372
	%	100%	100%	100%	100%

Se observa que la mortalidad aumenta con el paso de "Localizado" a "Regional" y a "Diseminado"; en los casos que se diagnostican como localizados la mortalidad es del 61,4%, frente al 87,8% que se encuentra entre los diagnosticados como diseminado. Estas diferencias son estadísticamente significativas con $p < 0,001$.

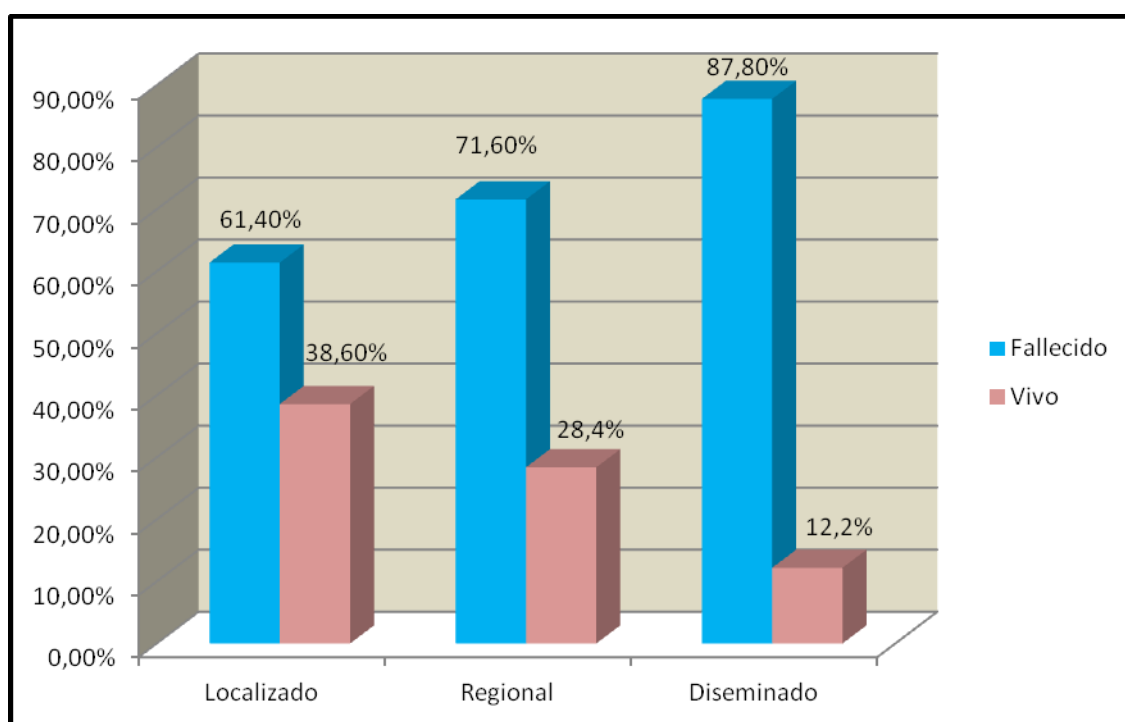


Gráfico 48. Estatus vital (vivo/fallecido) en cada grupo de extensión tumoral.

CAUSA DE MUERTE Y EXTENSION TUMORAL

Se realiza un estudio estadístico bivalente de 249 pacientes atendiendo a la causa de muerte en cada grupo de extensión tumoral.

Tabla 48. Causa de muerte y su grado de extensión tumoral.

		Localizado	Regional	Diseminado	Total
Progresión Tumoral	Número	85	64	58	207
	%	76,6%	86,5%	90,6%	
Complicaciones Clínicas	Número	26	10	6	42
	%	23,4%	13,5%	9,4%	
Total	Número	111	74	64	249
	%	100%	100%	100%	

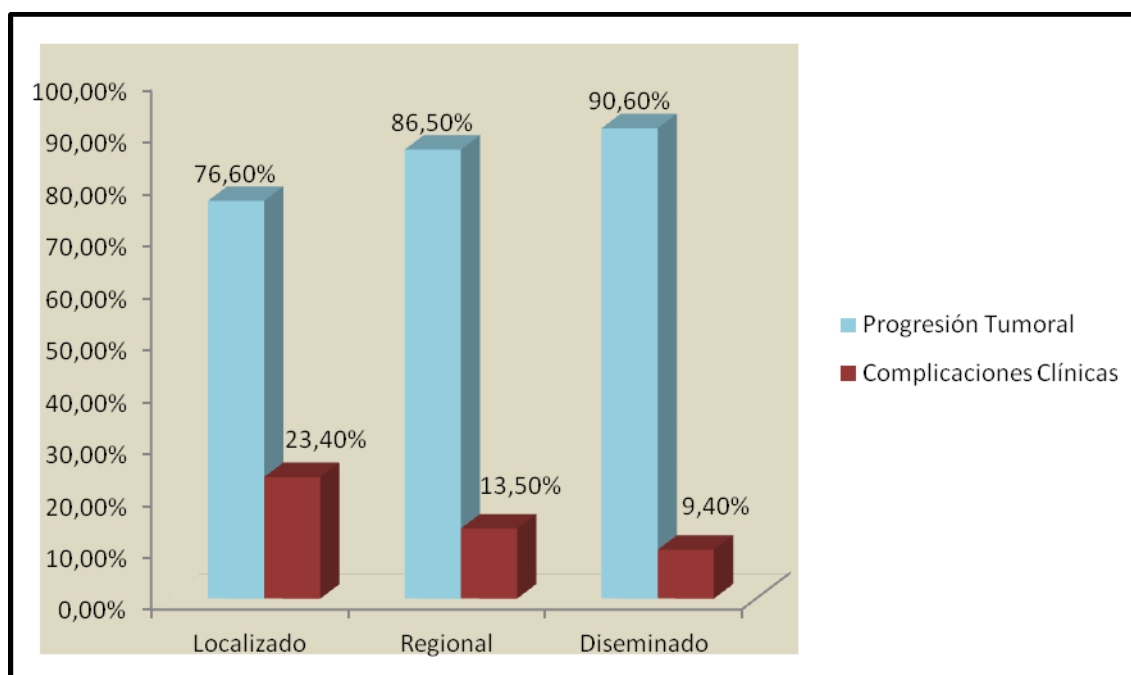


Gráfico 49. Causa de muerte en cada grupo de extensión tumoral.

Se observa como la causa de muerte denominada "progresión tumoral" es más frecuente cuanto mayor es la extensión tumoral; así en los localizados, la

causa de muerte es la progresión tumoral en el 76,6% ; en los regionales es de 86,5% , y en los diseminados en el 90,6%. Con significación estadística ($p<0,05$).

En la causa de muerte denominada "complicaciones clínicas", ocurre en sentido inverso con un 23,4% en los localizados, un 13,5% en los regionales y un 9,4% en los diseminados. También presenta significación estadística ($p<0,05$).

MORTALIDAD Y TNM

Debido a la escasa constatación de la clasificación TNM, los datos estadísticos no nos revelarían conclusiones válidas.

CAUSA DE MUERTE Y TNM

Debido a la escasa constatación de la clasificación TNM, los datos estadísticos no nos revelarían conclusiones válidas

MORTALIDAD Y TRATAMIENTOS AGRUPADOS

Se realiza un estudio estadístico bivariante de los 378 pacientes en relación al estatus vital (vivo/fallecido) y el tipo de tratamiento aplicado.

Tabla 49. Estatus vital (vivo/fallecido) y el tipo de tratamiento aplicado.

		Cirugía	Paliativos	Cirugía+ Tratamientos	Otros Trat. No Q.	Total
Fallecido	Número	106	125	21	13	265
	%	61,3%	86,2%	51,2%	68,4%	
Vivo	Número	67	20	20	6	113
	%	38,7%	13,8%	48,8%	31,6%	
Total	Número	173	145	41	19	378
	%	100%	100%	100%	100%	

Se observa que el mayor porcentaje de fallecidos se encuentra en el grupo de pacientes que se les ha aplicado "solo tratamiento paliativo", un 86,2%; frente a un 61,3% en los de "solo cirugía", un 51,2% en "cirugía y otro tratamiento", y un

68,4% de los tratados con "otro tratamiento no quirúrgico" Todos con significación estadística con $p < 0,005$.

En relación al estatus vital "vivo" el mayor porcentaje se encuentra en el tratamiento "cirugía + otros tratamientos" con un 48,8%, dato con significación estadística ($p < 0,05$) , en comparación a otros tipos de tratamiento, incluido "solo cirugía" con 38,7%, y con mayor diferencia con el resto de los demás tratamientos.

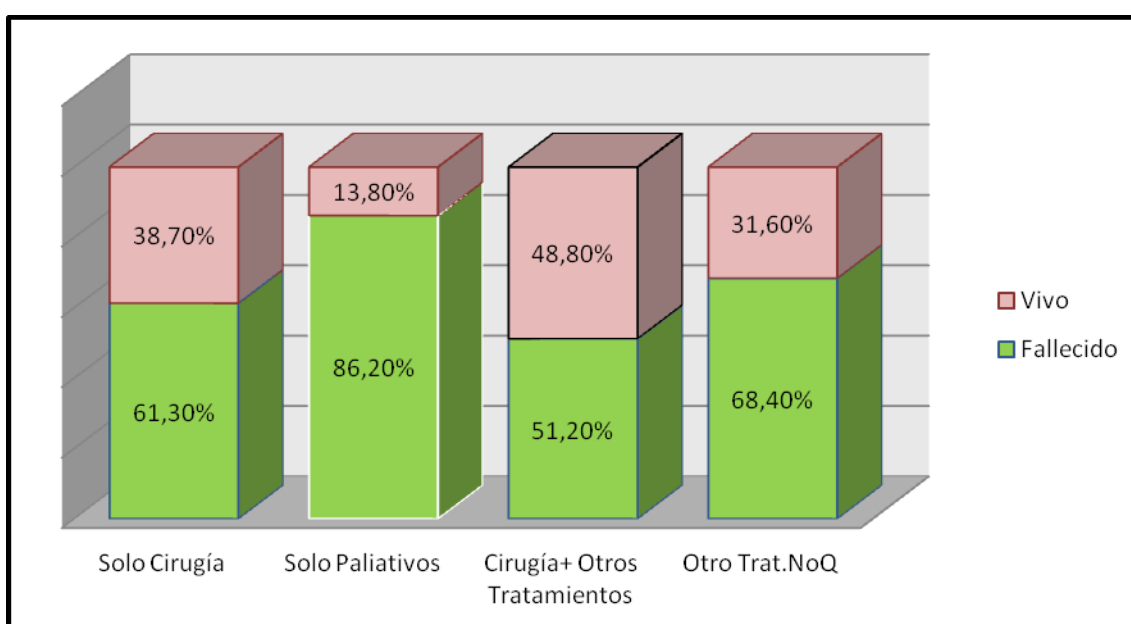


Gráfico 50. Estatus vital en cada tipo de tratamiento aplicado.

CAUSA DE MUERTE Y TRATAMIENTOS AGRUPADOS

Se realiza un estudio estadístico bivariante relacionando la causa de muerte con cada tipo de tratamiento aplicado a los pacientes.

Tabla 50. Causa de la muerte en cada tipo de tratamiento aplicado.

		Cirugía	Paliativo	Cirugía+ Otros Trat.	Otro tratº No Quirúrgico	Total
Progresión tumoral	Nº	68	114	18	12	212
	%	68,7%	92,7%	90,0%	92,3%	
Complicaciones clínicas	Nº	31	9	2	1	43
	%	31,3%	7,3%	10,0%	7,7%	
Total	Nº	99	123	20	13	255
	%	100%	100%	100%	100%	100%

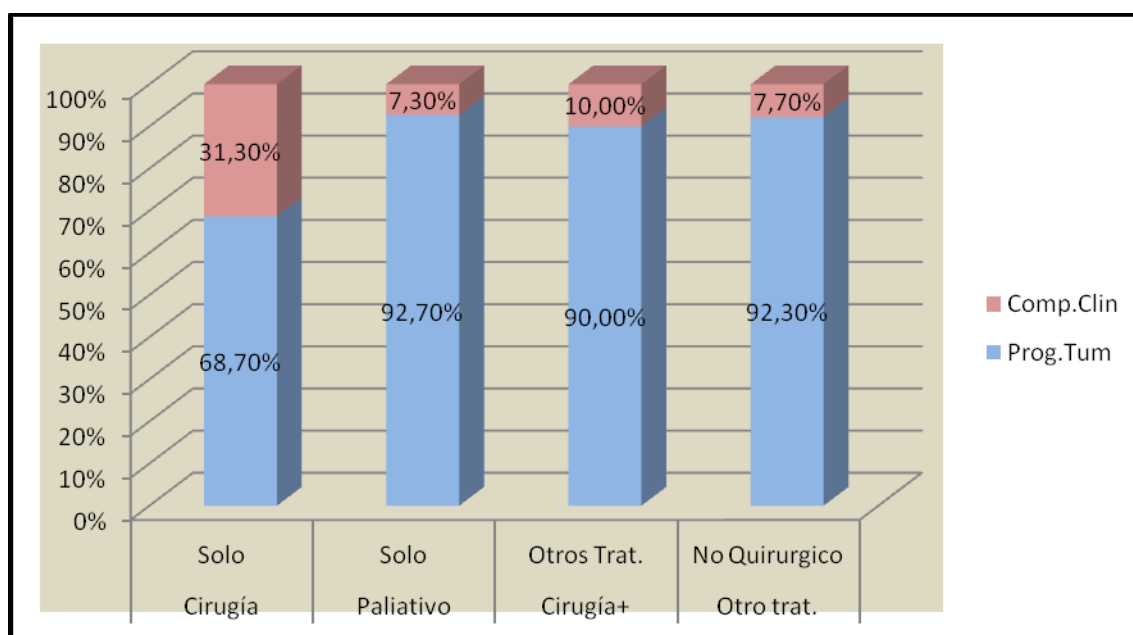


Gráfico 51. Causa de muerte según el tratamiento aplicado.

La causa de la muerte en los pacientes con aplicación de los distintos tratamientos, se puede clasificar en dos grupos: progresión tumoral y complicaciones clínicas. El porcentaje de pacientes que mueren por progresión tumoral en los tratados con "solo con paliativos" es del 92,7%, frente a los

tratados con otro grupo de tratamiento, y presentan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Así pues, la causa de la muerte de complicaciones clínicas es del 31,3%, en el grupo de tratamiento de "solo cirugía", frente a otros grupos de tratamiento, y presenta unas diferencias estadísticamente significativas.

MORTALIDAD Y DEMORA

Se realiza un estudio estadístico bivariante en los pacientes de su estatus vital (vivo/fallecido) atendiendo a los dos grupos de demora de su tratamiento.

Tabla 51. Estatus vital en relación con el grupo de demora al que pertenecen.

		Demora <40 días	Demora \geq 40 días	Total
Fallecido	Número	211	45	256
	%	74,3%	53,6%	
Vivo	Número	73	39	112
	%	25,7%	46,4%	
Total	Número	284	84	368
	%	100%	100%	

Entre el grupo de pacientes atendidos con una demora de \geq de 40 días, no existe diferencia estadísticamente significativa entre el número de fallecidos o vivos (45/39). Mientras que en el grupo de pacientes atendidos con una demora de < de 40 días, si encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los fallecidos y los vivos (211/73), que representa un 74,3% de fallecidos en la demora de < de 40 días, frente al 53,6% de fallecidos en la demora de \geq de 40 días con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

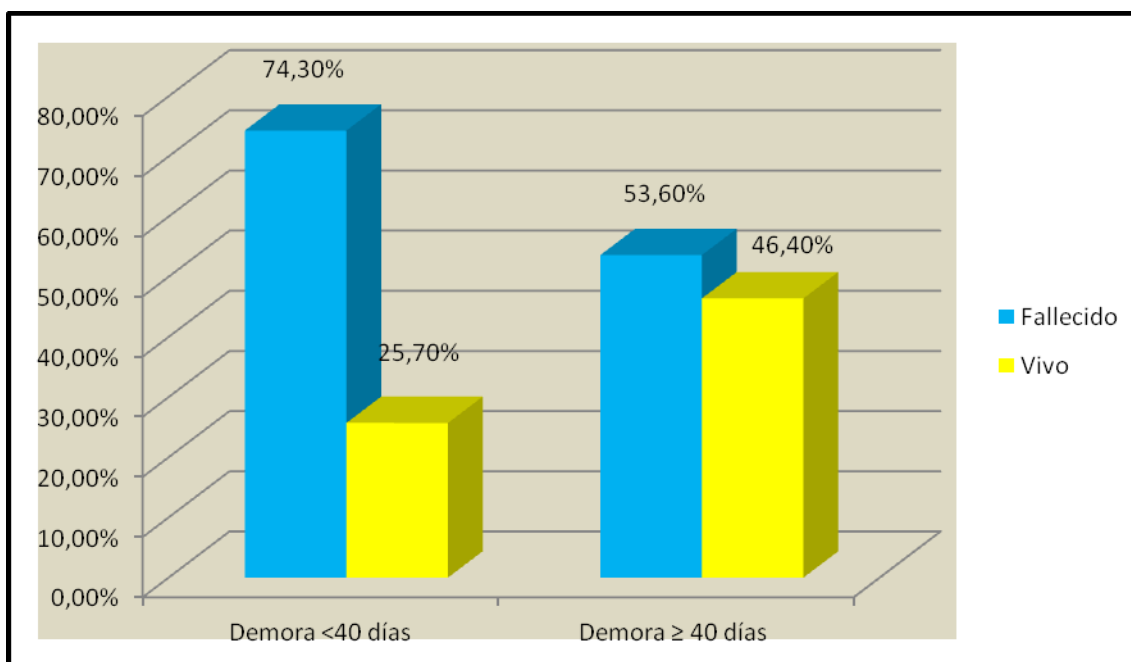


Gráfico 52. Estatus vital y la demora de <40 días y de ≥ de 40 días

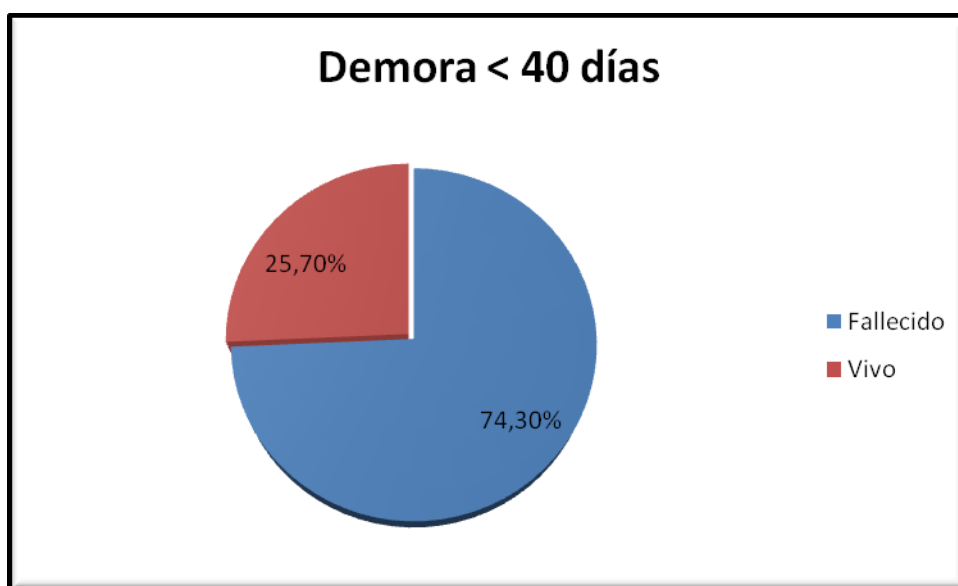


Gráfico 53. Estatus vital (vivo/fallecido) en los pacientes atendidos con demora de <40 días.

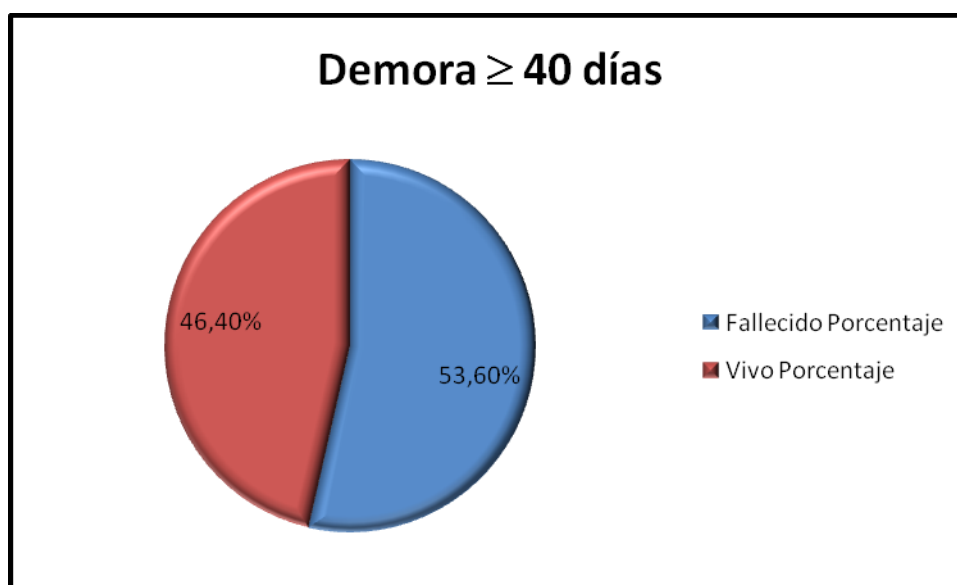


Gráfico 54. Estatus vital (vivo/fallecido) en los pacientes atendidos con una demora de \geq 40 días.

CAUSA DE MUERTE Y DEMORA

Se realiza un estudio bivalente de los pacientes atendiendo a la causa de muerte en relación con el tipo de demora sufrido en su atención.

Tabla 52. Causa de muerte y el grupo de demora en su tratamiento.

		Demora <40 días	Demora \geq 40 días	Total
Progresión tumoral	Número	165	39	204
	%	81,3%	88,6%	82,6%
Complicaciones clínicas	Número	38	5	43
	%	18,7%	11,4%	17,4%
Total	Número	203	44	247
	%	100%	100%	100%

La pertenencia al grupo de demora de menos de 40 días , o de demora de 40 o más días , no revela diferencias estadísticamente significativas entre la causa de muerte como progresión tumoral o complicaciones clínicas ($p>0,05$).

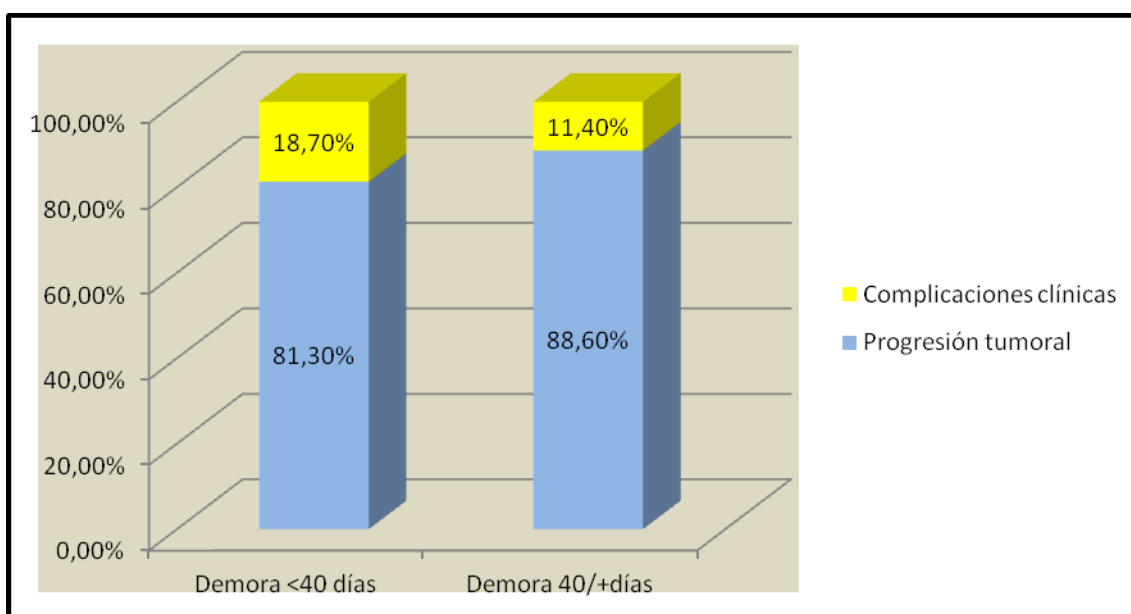


Gráfico 55. Causa de muerte en cada grupo de demora existente.

MORTALIDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Se realiza un estudio bivalente en los pacientes en su estatus vital (vivo/fallecido) en relación a la aparición de tumores primarios múltiples.

Tabla 53. Estatus vital(vivo/fallecido) y la existencia de tumores primarios múltiples.

		Fallecido	Vivo	Total
NO TPM	Número	250	110	360
	%	94,3%	97,3%	95,2%
SI TPM	Número	15	3	18
	%	5,7%	2,7%	4,8%
Total	Número	265	113	378
	%	100%	100%	100%

En el grupo de pacientes sin tumores primarios múltiples no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el status vital de vivo y fallecido.

En el grupo de pacientes con tumores primarios múltiples hay 15 pacientes fallecidos frente a 3 vivos, dato con significación estadística ($p < 0,05$), si bien el escaso número de pacientes con tumores primarios múltiples obligan a cierta precaución en su valoración.

CAUSA DE MUERTE Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Se realiza un estudio bivalente entre los pacientes con tumores primarios múltiples y la causa de muerte progresión tumoral y complicaciones clínicas.

Tabla 54. Causas de muerte y la existencia de tumores primarios múltiples.

		Vivo	Progresión tumoral	Complicaciones clínicas	Otra causa no relacionada
NO TPM	Número	110	199	41	7
	%	97,3%	93,9%	95,3%	100%
SI TPM	Número	3	13	2	0
	%	2,7%	6,1%	4,7%	0%
Total	Número	113	212	43	7
	%	100%	100%	100%	100%

No hallamos diferencias estadísticamente significativas entre la existencia de tumores primarios múltiples y la causa de la muerte ($p > 0,05$).

SUPERVIVENCIA

DESCRIPTIVA

El cáncer de vías biliares extrahepáticas se trata de un tumor con gran agresividad, en orden a que sea cual sea su tratamiento, de forma global presenta un índice de supervivencia bajísimo.

El análisis de supervivencia del conjunto de pacientes que han sufrido de cáncer de vías biliares extrahepáticas y han sido recogidos por nuestro estudio, revela que la supervivencia global al Primer año ha sido del 44%; al Quinto año del 21% y al Décimo año del 7%. La mediana de supervivencia en días es de 328,68 días.

Tabla 55. Media y mediana del tiempo de supervivencia en días con intervalo de confianza del 95%

Media				Mediana			
		Intervalo de confianza al 95%				Intervalo de confianza al 95%	
Estimación en días	Error típico	Límite inferior	Límite superior	Estimación en días	Error típico	Límite inferior	Límite superior
959,36	110,99	741,82	1176,90	275	36,22	203,99	346,00

Tabla 56. Tabla global de supervivencia actuarial del Cáncer de vías biliares Extra-hepático.

TABLA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL	
1 Año	44%
5 Años	21%
10 Años	7%

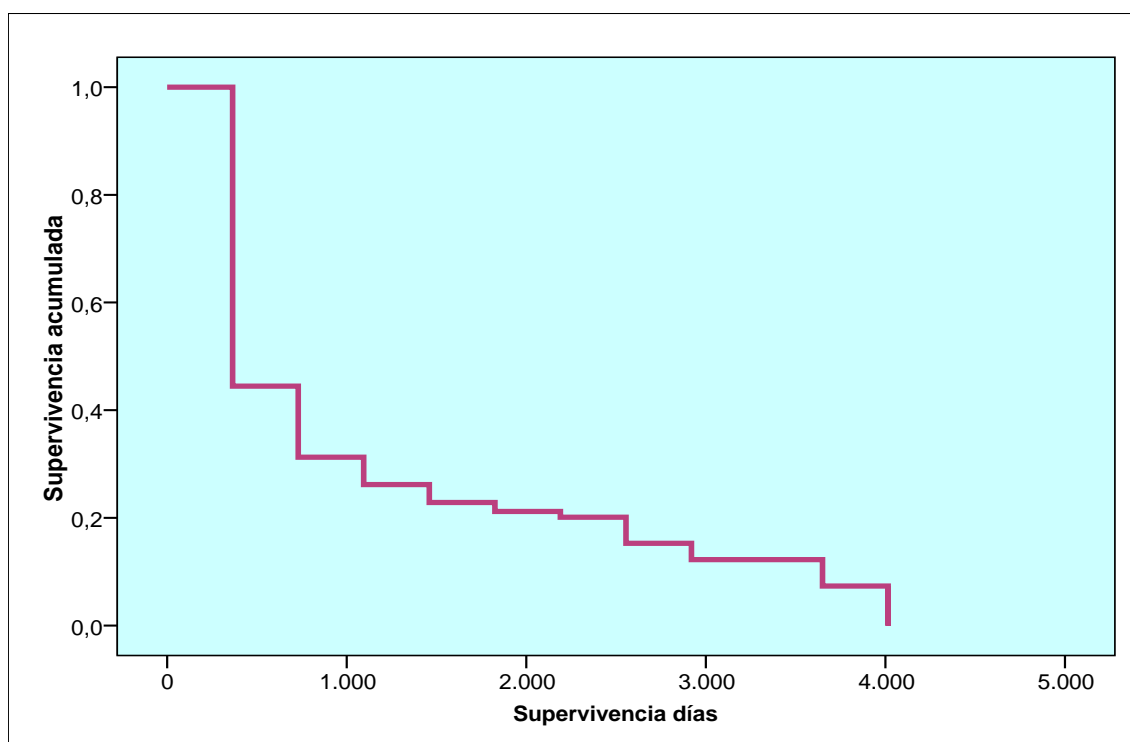


Gráfico 56. Curva de supervivencia global en días del cáncer de vías biliares extrahepáticas.

ANALÍTICA.

SUPERVIVENCIA Y GRUPOS DE EDAD

Estudiamos el tiempo de supervivencia en relación a los grupos de edad preestablecidos de menos de 65 años y de 65 o más años.

Tabla 57. Media y mediana de la supervivencia en cada grupo de edad

	Media			Mediana		
	Días	Límite inferior	Límite superior	Días	Límite inferior	Límite superior
Grupo de edad	Intervalo de confianza al 95%			Intervalo de confianza al 95%		
< 65 años	1194,37	930,53	1458,22	549,00	286,18	811,81
≥ 65 años	748,98	519,25	978,70	160,00	75,78	244,22
Global	959,36	741,82	1176,90	275,00	203,99	346,00

Como podemos observar en la tabla adjunta, la media de días de supervivencia del grupo de menos de 65 años es de 1194 días, equivalente aproximadamente a 3 años (IC 95%: 931- 1458), frente a 749 días (2 años) del grupo de pacientes con 65 o más años, éstas diferencias son estadísticamente significativas, con $p < 0,005$.

En relación a las medianas encontramos unos valores de 549 días para el grupo de menos de 65 años frente a 160 días para el grupo de 65 o más años, que representarían 1,5 años frente a 0,5 años; también con diferencia estadísticamente significativa.

Sea cual sea la medida que consideremos, la supervivencia de los pacientes del grupo de más edad es claramente menor, con significación estadística.

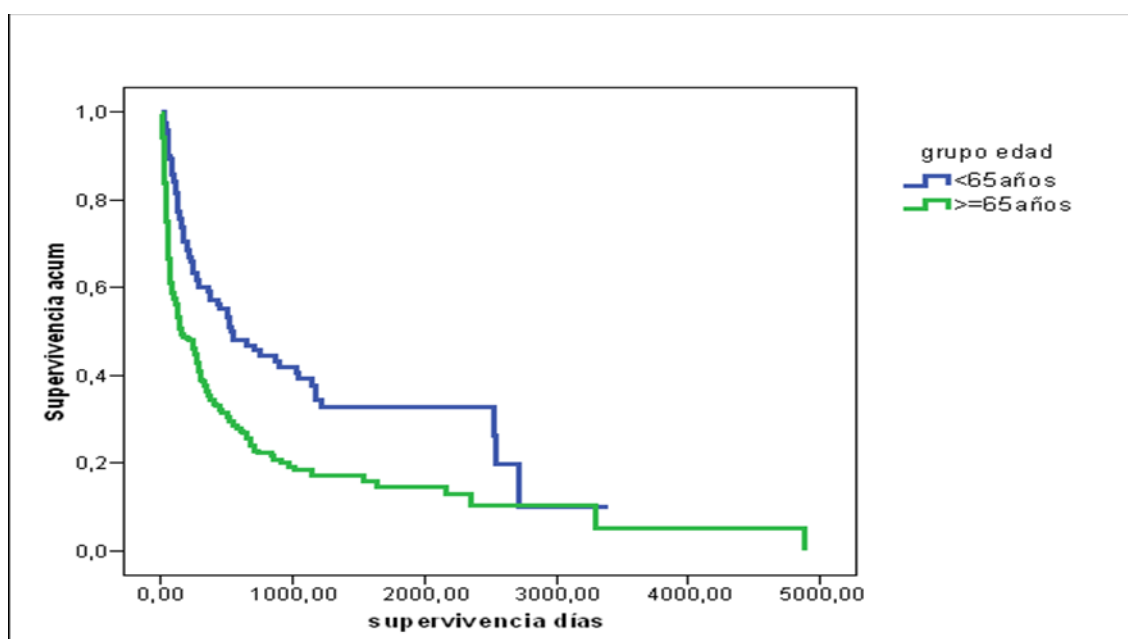


Gráfico 57. Curva de supervivencia según grupos de edad.

SUPERVIVENCIA POR PERIODOS Y GRUPOS DE EDAD

En el estudio de la supervivencia por periodos acostumbrados a usar en oncología de 1, 5 y 10 años aplicados a los dos grupos de edad, de menos de 65 años y de igual o más de 65 años, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con $p < 0,005$, tanto a 1, 5 como a 10 años con una supervivencia mucho mayor en el grupo de menos de 65 años que se triplica a los 10 años.

Tabla 58. Tabla de supervivencia en años (1, 5 y 10) referente a los grupos de edad.

	1 Año	5 Años	10 Años
< 65 Años	61%	33%	15%
≥ 65 Años	36%	15%	5%

SUPERVIVENCIA Y SEXO

Se ha realizado un estudio estadístico estudiando la supervivencia en relación con el sexo.

Tabla 59. Tabla de supervivencia media, en días en cada sexo.

	Estimación	Límite inferior	Límite superior
Sexo		Intervalo de confianza al 95%	
Hombre	973,62	717,68	1229,57
Mujer	788,79	580,39	997,20
Global	959,36	741,82	1176,90

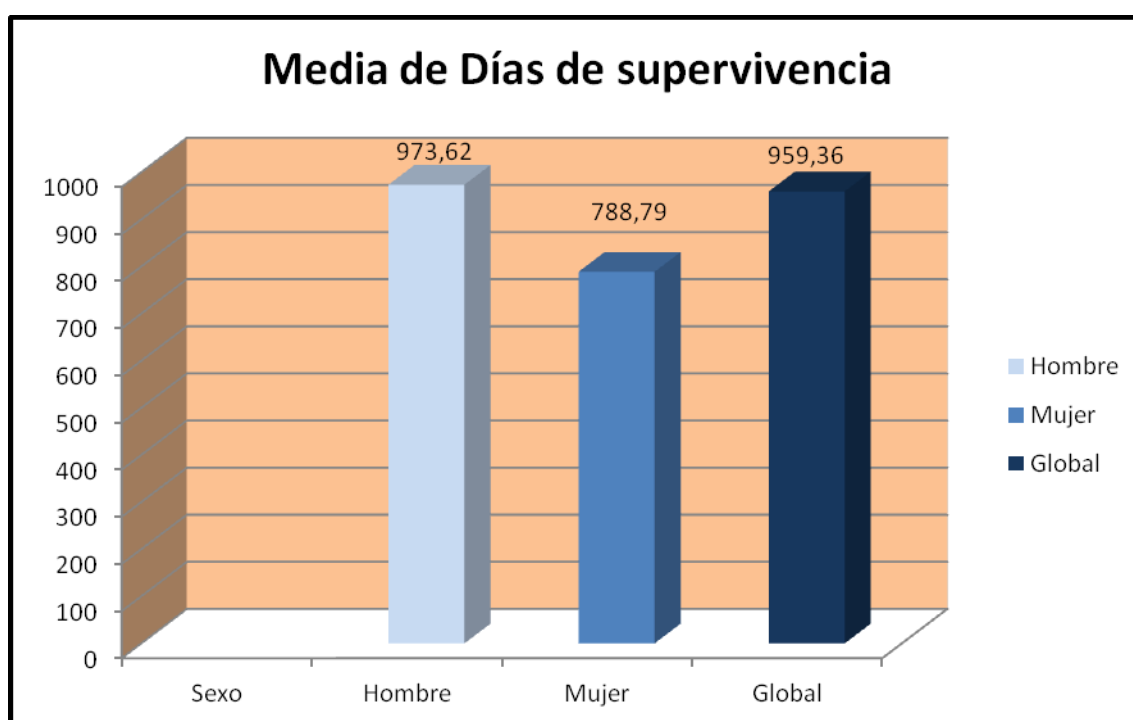


Gráfico 58. Gráfico en días de la supervivencia en cada sexo, y global

Se encuentra una media de días de supervivencia en hombres de 973,62 días [IC 95%(717,68 - 1229,57)] vs 778,7 [IC 95%(580,39 - 997,20)] en mujeres; pero ésta diferencias no son estadísticamente significativas, con una $p=0,11$. Aunque como vemos, la supervivencia del grupo de hombres sea mayor que

la del grupo de mujeres, dichas diferencias no han resultado estadísticamente significativas.

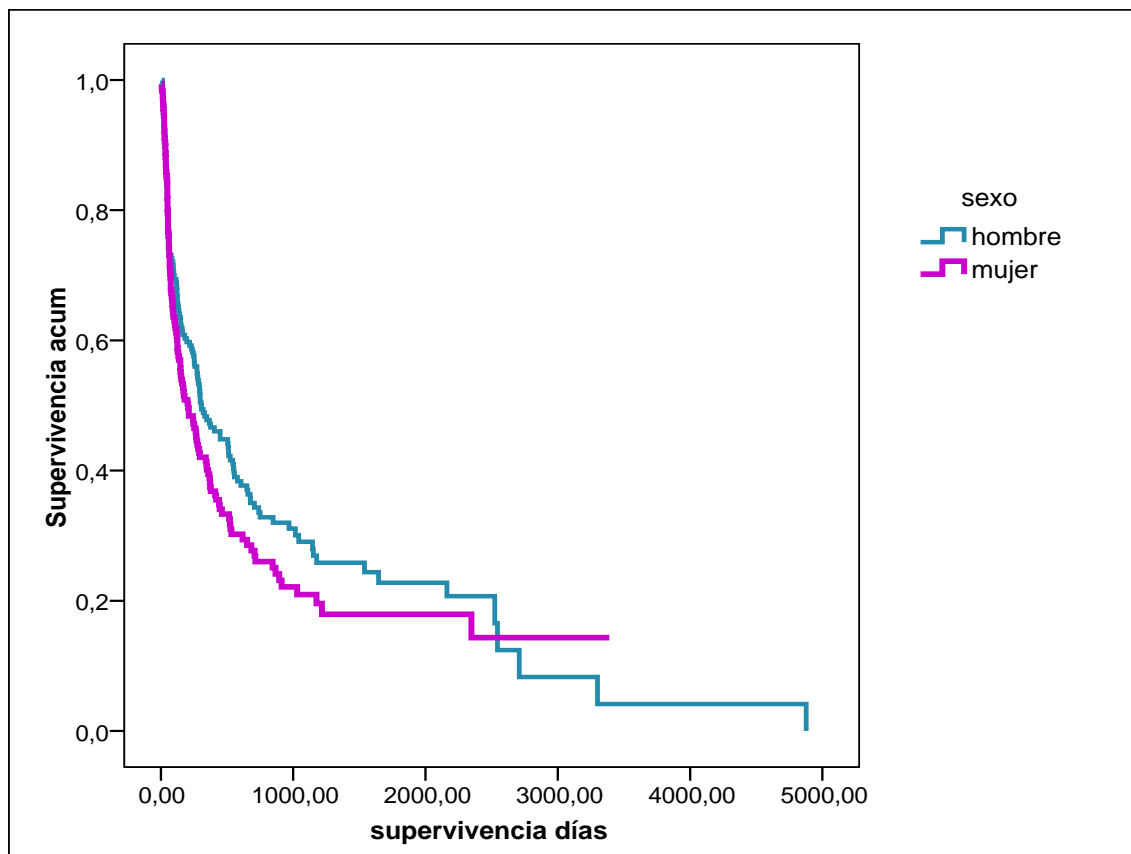


Gráfico 59. Curva de supervivencia en días de cada sexo.

SUPERVIVENCIA Y SEXO EN AÑOS.

Si valoramos la supervivencia en años en cada sexo, con arreglo a los periodos habitualmente manejados en oncología de 1 año, 5 años y 10 años, encontramos lo siguiente.

Tabla 60. Tabla de supervivencia en años según el sexo.

Sexo	1 Año	5 Años	10 Años
Hombre	48%	23%	5%
Mujer	41%	19%	16%

Los hombres de forma global presentan mayor índice de supervivencia al año y a los 5 años respecto a las mujeres ; al contrario que sucede a los 10 años, que las mujeres presentan un mayor índice de supervivencia , aún así no hay diferencias estadísticamente significativas.

SUPERVIVENCIA Y DIAGNOSTICO HISTOLÓGICO

Se realiza un estudio estadístico de la supervivencia en días en cada grupo de diagnóstico histológico, con expresión de la media y mediana en dichos grupos.

Tabla 61. Tabla en días de media y mediana de la supervivencia según el diagnóstico histológico.

	Media			Mediana		
		Intervalo de confianza al 95%			Intervalo de confianza al 95%	
Histología	Días	Límite inferior	Límite superior	Días	Límite inferior	Límite superior
Carcinoma SAI	711,69	183,66	1239,71	201,00	56,55	345,44
Adeno/colangioCa.	1095,36	840,16	1350,56	376,00	248,93	503,06
T. M. sin confirmación Histológica	306,44	153,81	459,06	101,00	50,94	151,05
Global	959,36	741,82	1176,90	275,00	203,99	346,00

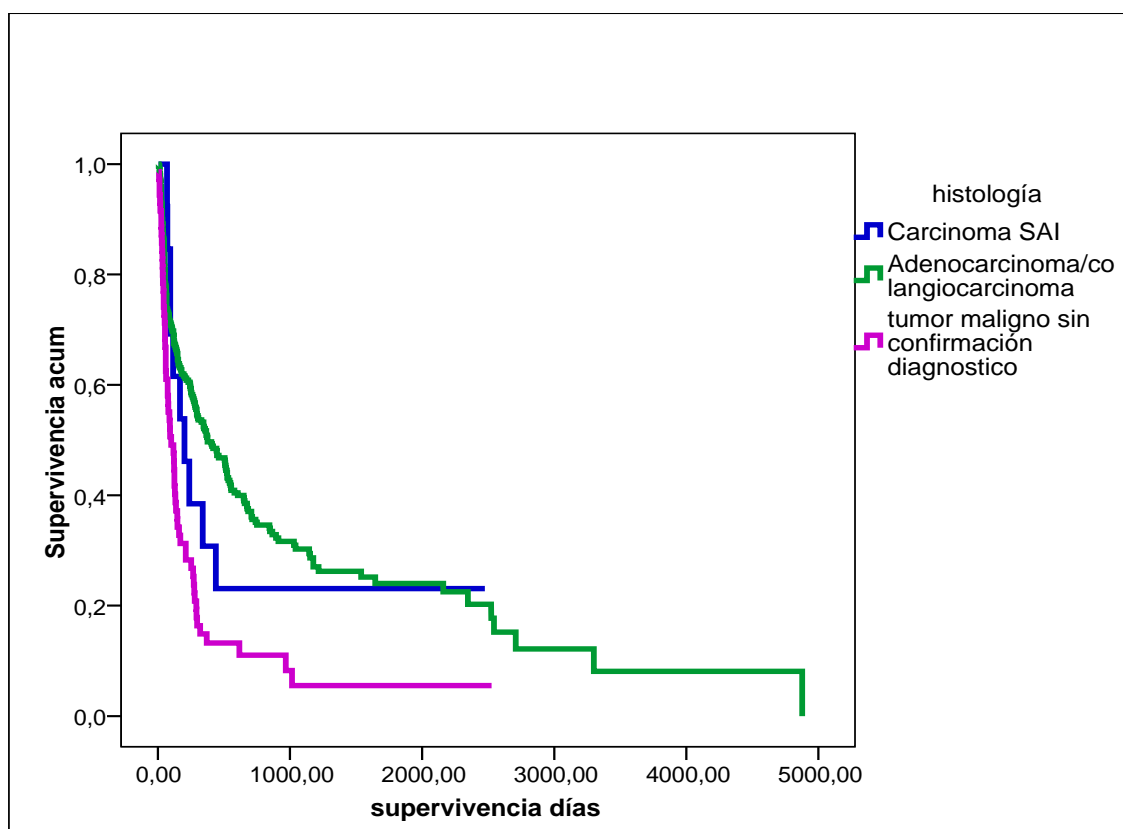


Gráfico 60. Curva de supervivencia en días según el tipo histológico

Como se puede observar en la tabla adjunta, se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre la supervivencia de pacientes con diagnóstico histológico de Adenocarcinoma/colangiocarcinoma (1095 días) y los pacientes con Carcinoma SAI y de los pacientes con Adenocarcinoma / colangiocarcinoma y los pacientes con Tumor maligno sin confirmación diagnóstica, con $p < 0,0005$. Igualmente se encuentran diferencias importantes, que se acercan a la significación estadística entre pacientes con Carcinoma SAI y los pacientes con Tumor maligno sin confirmación diagnóstica, con $p < 0,062$.

La mediana del diagnóstico histológico de adenocarcinoma / colangiocarcinoma es de 376 (IC 95%: 248-503), también con significación estadística.

SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA EN AÑOS

Si valoramos la supervivencia en los periodos acostumbrados a usar en oncología de 1; 5; y 10 años con arreglo al diagnóstico histológico, encontramos diferencias estadísticamente significativas, también a favor del "Adenocarcinoma/colangiocarcinoma".

Tabla 62. Tabla de supervivencia en años atendiendo al diagnóstico histológico

Clasificación Histológica	1 Año	5 Años	10 Años
Carcinoma SAI	36%	27%	0%
Adenocarcinoma/ colangiocarcinoma	52%	27%	8%
Tumor maligno sin Confirmación Histológica	17%	7%	0%

Hemos encontrado que los pacientes con diagnóstico histológico de "Carcinoma SAI" no sobrevive ninguno a partir de los 8 años. Los pacientes diagnosticados de "Tumor maligno sin confirmación diagnóstica" no sobrevive ninguno a partir de los 7 años.

SUPERVIVENCIA Y GRADOS DE DIFERENCIACIÓN

No se lleva a cabo estudio entre éstas dos variables debido a que en nuestra serie, en el 78,6% de los casos, no se ha reseñado el grado de diferenciación, por lo que cualquier resultado no podría ser correctamente valorado.

SUPERVIVENCIA Y LOCALIZACIÓN

Se realiza un estudio estadístico con comparación por pares del tiempo de supervivencia en días entre cada localización anatómica.

Tabla 63. Tabla de supervivencia según las localizaciones.

	Media			Mediana		
		Intervalo de confianza al 95%			Intervalo de confianza al 95%	
	Días	Límite inferior	Límite superior	Días	Límite inferior	Límite Superior
V.B. Extrahepatica	724,09	541,90	906,29	211,00	134,00	287,99
Ampolla de Vater	1460,73	1007,11	1914,35	605,00	318,88	891,11
Sitios Contiguos	802,64	87,20	1518,08	292,00	0	613,08
Vía Biliar SAI	439,21	289,82	588,61	126,00	81,75	170,24
Global	959,36	741,82	1176,90	275,00	203,99	346,00

En la comparación por pares podemos afirmar que la supervivencia entre los tumores de las "Vías biliares extra-hepáticas" y los de la "Ampolla de Vater" existe una diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0,0005$. La supervivencia entre los situados en "Vías biliares extra-hepáticas" y los situados en las "Vías biliares SAI", también existe una diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0,04$. Si hacemos la comparación entre los situados en "Vías biliares extra-hepáticas" y los situados en "Sitios contiguos", no hay diferencias estadísticas.

Si hacemos la comparación por pares entre "Ampolla de Vater" y "Vías biliares SAI" sí encontramos diferencias estadísticamente significativas con una $p < 0,0005$. Entre la situación "Ampolla de Vater" y "Sitios contiguos" no la encontramos.

Si hacemos la comparación por pares entre "Sitios contiguos" con cualquier otra localización como "Vías biliares extra-hepáticas", o "Ampolla de Vater", o "Vías biliares SAI", no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Si hacemos la comparación por pares entre la supervivencia en la localización "Vías biliares SAI" tanto con "Vías biliares extra-hepáticas", como con la localización "Ampolla de Vater" sí encontramos diferencias estadísticamente significativas, pero no así, con la localización "Sitios contiguos".

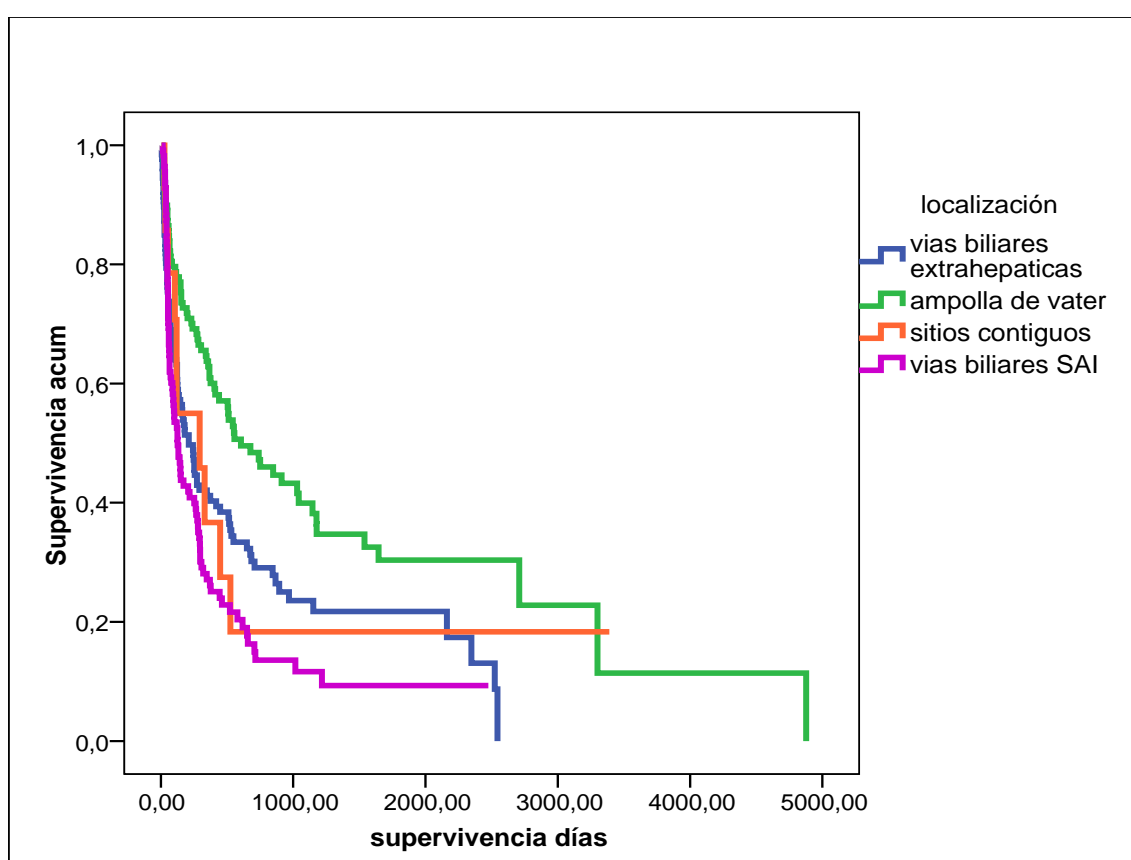


Gráfico 61. Curva de supervivencia en días según la localización anatómica.

SUPERVIVENCIA Y LOCALIZACIÓN EN AÑOS

Si estudiamos nuestro grupo de pacientes en su supervivencia en años, según los periodos comúnmente usados en oncología de 1; 5; y 10 años en cada localización anatómica, observaremos lo siguiente.

Tabla 64. Tabla porcentual de expresión a 1;5; y 10 años de la supervivencia según la localización anatómica del tumor.

Localización	1 Año	5 Años	10 Años
V.B.Extrahepáticas	41%	22%	0%
Ampolla de Vater	63%	31%	12%
Sitios contiguos	38%	19%	19%
V. B. SAI	28%	10%	0%

Llama la atención que los pacientes que presentan la localización del cáncer de vías biliares en "Ampolla de Vater" tienen una supervivencia al primer año del 63% , muy superior a las demás localizaciones de 41%; 38%; y 28% . En dicha localización continua presentando a los 5 años una supervivencia mucho mayor que en las demás 31%; frente a 22%; 19%; y 10%, pero más parecida.

En la localización "V.B. SAI" no se encuentra ningún superviviente a partir de los 8 años.

En la localización "Vías biliares extra-hepáticas" no se encuentra ningún superviviente a partir de los 8 años.

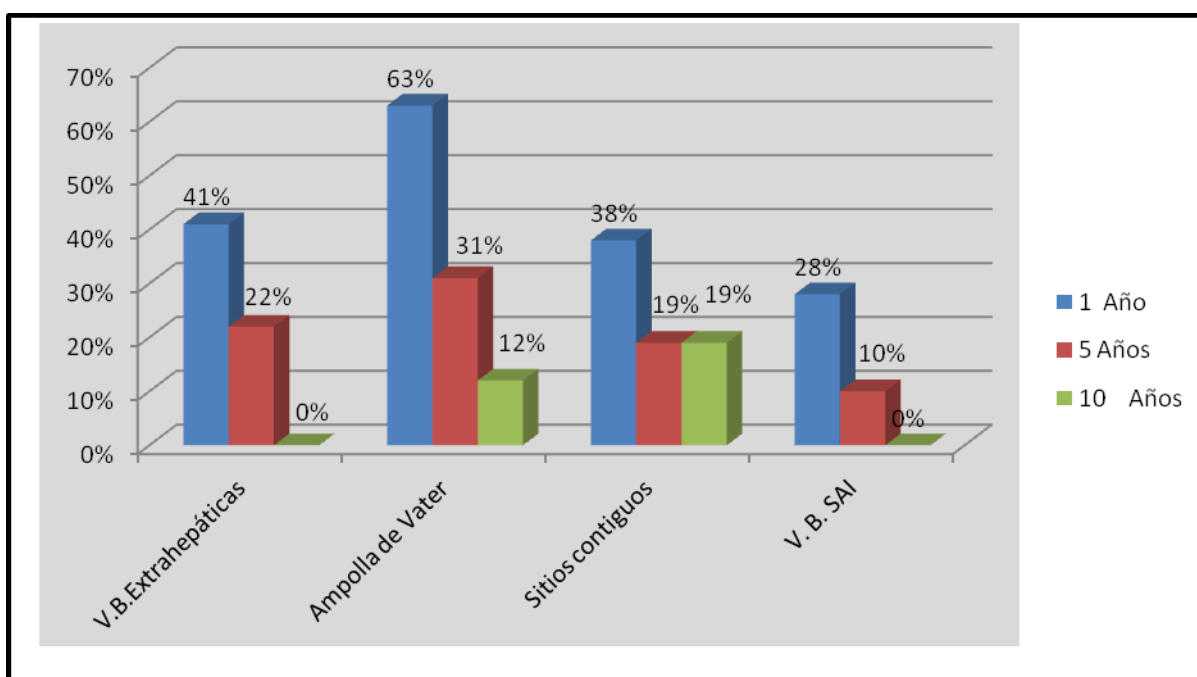


Gráfico 62. Gráfico porcentual "categorizada" de la supervivencia a 1; 5; y 10 años en cada localización anatómica.

SUPERVIVENCIA Y EXTENSION

Se valora con media y mediana los índices de supervivencia, en días, de los pacientes con arreglo al grado de extensión tumoral.

Tabla 65. Tabla de supervivencia en días en relación al grado de extensión tumoral.

	Media			Mediana		
		Intervalo de Confianza al 95%			Intervalo de Confianza al 95%	
	Días	Límite inferior	Límite superior	Días	Límite inferior	Límite superior
Localizado	1125,10	902,44	1347,76	448,00	229,35	666,64
Regional	930,08	520,95	1339,22	303,00	135,20	470,79
Diseminado	238,82	149,43	328,20	102,00	61,09	142,90
Global	974,32	753,41	1195,24	281,00	212,86	349,14

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas, con $p < 0,001$, entre la supervivencia media de los pacientes con tumor "Localizado" y "Diseminado" 1125 días vs. 238 días. De igual forma encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con tumor "Regional" y "Diseminado" con media de 930 días vs. 238 días con $p < 0,001$. Estos datos nos confirman que las diferencias encontradas no se deben al azar.

La significación estadística se mantiene si consideramos las medianas, de igual forma.

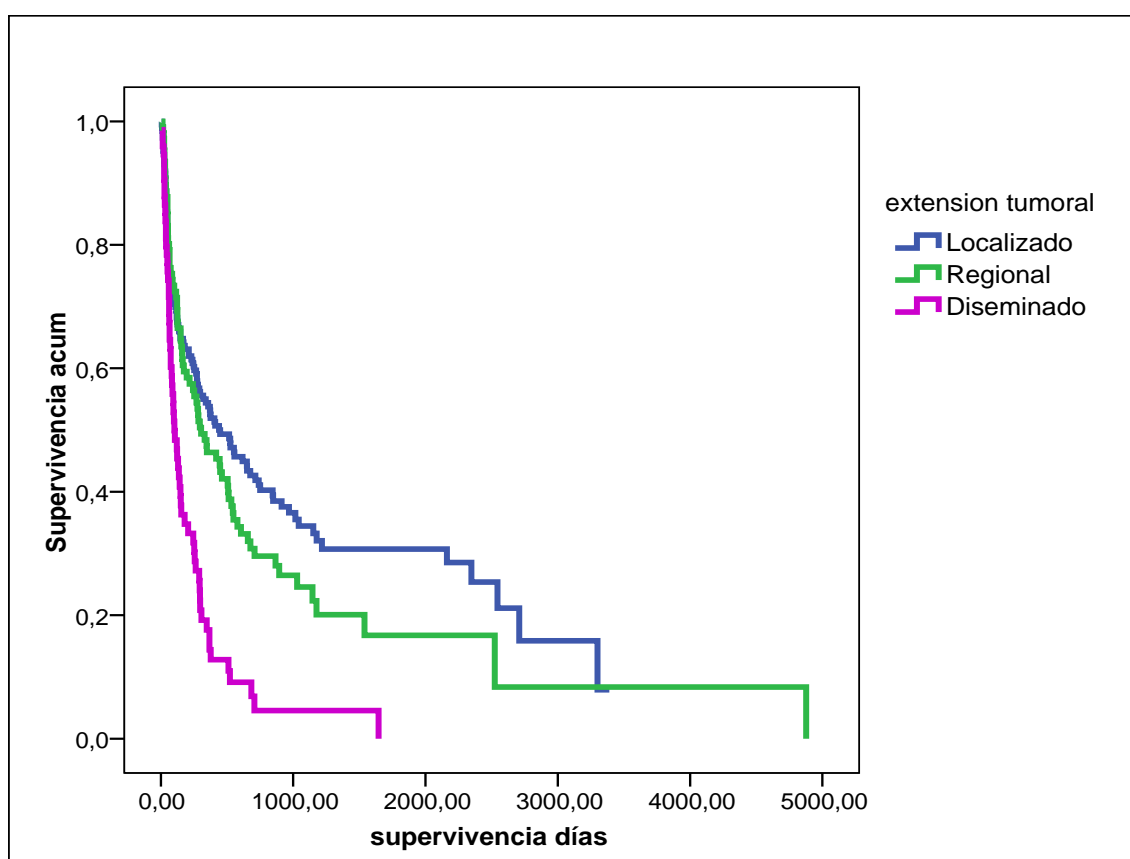


Gráfico 63. Curva de supervivencia en días de los distintos tipos de extensión tumoral.

SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN EN AÑOS

Si valoramos la supervivencia en años, atendiendo a los periodos usados en oncología de 1; 5; y 10 años, en los distintos grupos de extensión tumoral, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la extensión "Localizado" y "Diseminado"; así mismo encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la extensión "Regional" y "Diseminado", tanto al año, como a los 5 y 10 años.

Tabla 66. Tabla de supervivencia en años 1; 5; y 10, de cada tipo de extensión tumoral.

	1 Año	5 Años	10 Años
Localizado	54%	31%	17%
Regional	48%	18%	12%
Diseminado	20%	2%	0%

Llama la atención que en el grupo de extensión "Diseminado" a partir de los 6 años no sobrevive ningún paciente.

SUPERVIVENCIA Y TNM

En nuestro estudio hemos hecho el análisis estadístico de los pacientes clasificados según el TNM y su tiempo de supervivencia, pero creemos que debemos ser cautos al valorar éstos datos pues, en la actualidad se tiende a prescindir de la clasificación TNM, y además en la serie que hemos obtenido del Registro Central de Tumores de los Hospitales Públicos de la Comunidad de Madrid, tan solo consta dicha clasificación en 1/3 de los casos que manejamos.

Tabla 67. Tabla de supervivencia en relación con la clasificación TNM

TNM	Media		
	Días	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Estadio I	1028,9	806,8	1250,9
Estadio II	769,5	544,2	995,4
Estadio III	711,5	495,2	927,9
Estadio IV	369,0	153,2	584,9
Global	732,5	586,6	878,4

Como cabe esperar la supervivencia en días de los estadios más precoces de la clasificación TNM son mucho mejores que la de los estadios más avanzados, con significación estadística entre el estadio I comparado con los estadios II,III, y IV.

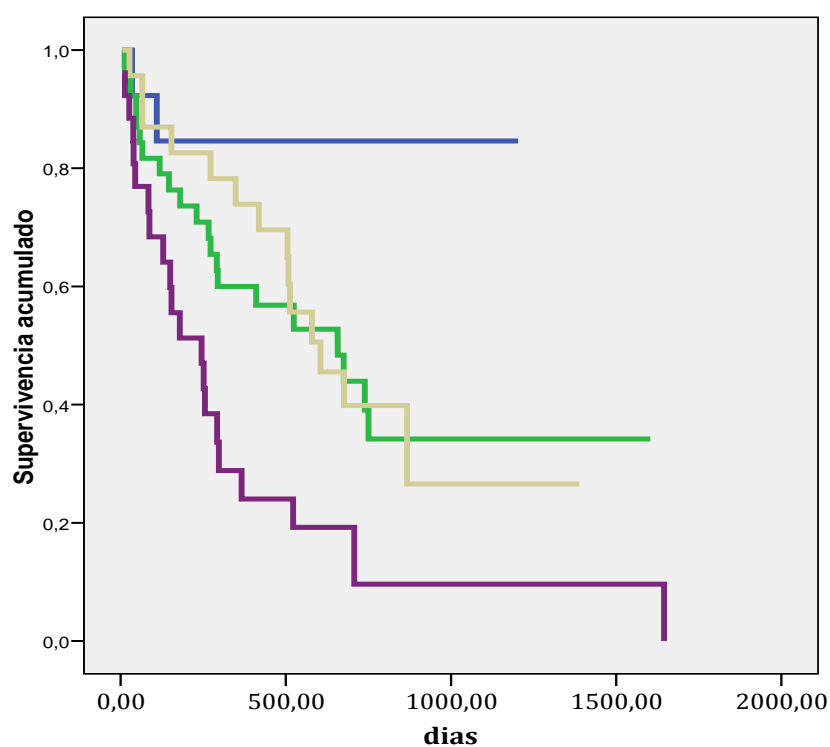


Gráfico 64. Curva de supervivencia en días de los distintos grupos de clasificación TNM.

SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO

Hemos realizado un estudio bivalente entre la supervivencia que presentan los pacientes con tumor de vías biliares extrahepático y el tipo de tratamiento que se les administra.

Tabla 68. Tabla de supervivencia en días(Media) según el tipo de tratamiento

Tipo de Tratamiento		Intervalo de confianza al 95%	
	Media en días	Límite inferior	Límite Superior
Solo Cirugía	1405,8	1039,7	1771,9
Solo Paliativos	250,0	170,6	329,5
Cirugía + otro Tratº	1265,9	893,3	1638,6
Otro Tratamiento	605,1	267,5	942,7
Global	859,4	741,8	1176,9

Tabla 69. Tabla de supervivencia en días (Mediana) según el tipo de tratamiento.

Tipo de Tratamiento		Intervalo de confianza al 95%	
	Mediana	Límite inferior	Límite Superior
Solo Cirugía	543	331,8	754,2
Solo Paliativos	98	64,5	131,5
Cirugía + otro Tratº	683	476,3	889,7
Otro Tratamiento	281	196,5	365,
Global	275	203,9	346,0

Encontramos, como se puede apreciar en las tablas adjuntas, que la media de supervivencia en días del grupo de tratamiento "solo cirugía" es mucho mayor, con diferencias estadísticamente significativas, que las de los grupos "solo paliativos", "cirugía más otro tratamiento" y "otro tratamiento". Si bien la supervivencia de "cirugía + otro tratamiento" se acerca a la de "cirugía" no llega a igualarla ni superarla.

La mediana de supervivencia del tratamiento "cirugía + otro tratamiento" es mayor que la de "solo cirugía" sin alcanzar significación estadística. No así con los tratamientos "solo paliativos" y "otro tratamiento" que presentan un menor tiempo de supervivencia con significación estadística. ($p < 0,05$).

El grupo de tratamiento "solo paliativo" es el que presenta menor tiempo de supervivencia de todos los posibles tratamientos, con significación estadística.

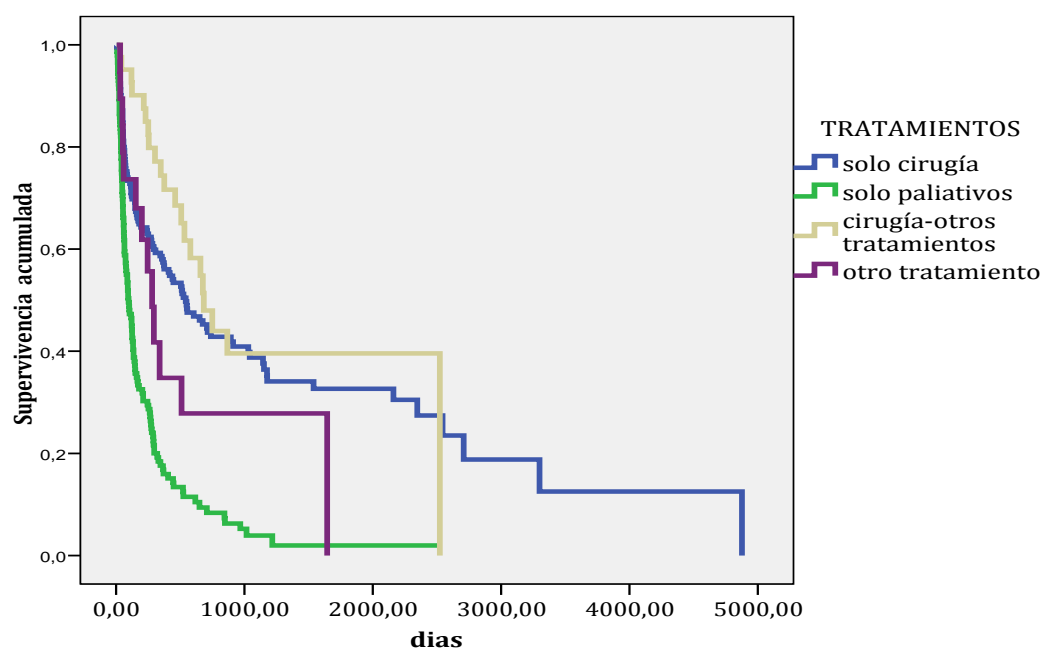


Gráfico 65. Curva de supervivencia en días de los pacientes con distintos tratamientos.

SUPERVIVENCIA TRATAMIENTO EN AÑOS

Si consideramos los periodos de tiempo valorados habitualmente en oncología como 1, 3, 5 y 10 años con arreglo al tipo de tratamiento aplicado, podemos ver en la tabla adjunta, que al año, la mejor supervivencia corresponde al tratamiento "cirugía + otro tratamiento", seguido de "solo cirugía" con diferencias ostensibles y estadísticamente significativas al compararla con "otro tratamiento" y más aún con "solo paliativo".

A los 3 años ocurre que se igualan los resultados de supervivencia de los tratamientos "solo cirugía", "cirugía +otro tratamiento", e incluso con "otro tratamiento", siendo lógicamente los peores resultados, desastrosos si se permite la expresión, los correspondientes a "solo paliativos". Presentándose como el único tratamiento con un 12% de pacientes que logran sobrevivir a los 10 años el correspondiente a "solo cirugía".

En éste apartado hemos tenido en cuenta también los resultados a los 3 años, porque la evolución de la supervivencia es tan mala, con cualquier tratamiento, que especificando más periodos, podríamos focalizar un mayor aumento de la "lente escrutadora", y además nos permitiría poder compararnos con otros autores que utilizan dichos periodos para sus estudios.

Si encontramos algo mejor supervivencia en el grupo de "cirugía +otro tratamiento", en relación a "cirugía solo", pensamos que pudiera deberse, en parte, a que el número de casos censurados por el sistema ha sido del 48,8% para el grupo "cirugía +otro tratamiento" y de tan solo 38,7% del grupo "solo cirugía", siendo de 31,6% para "otros tratamientos", y de solo 13,8% para "solo paliativos". Estas interferencias se diluyen a medida que prolongamos el tiempo de estudio de la supervivencia, ya que es muy mala globalmente.

Tabla 70. Tabla de supervivencia en años según el tipo de Tratamiento.

Tipo de tratamiento	S. 1 año	S. 3 años	S .5 años	S. 10 años
Solo Cirugía	58%	40%	33%	12%
Solo Paliativo	20%	5%	3%	0%
Cirugía + otro Tº	74%	40%	40%	----
Otro Tratamiento No Quirúrgico	37%	30%	0%	-----

SUPERVIVENCIA Y DEMORA

Se realiza un estudio estadístico de la supervivencia en días en cada grupo de demora de tratamiento, con expresión de la media y mediana en cada grupo.

Tabla 71. Tabla de supervivencia con media y mediana en cada grupo de demora.

	Media			Mediana		
		Intervalo de Confianza al 95%			Intervalo de Confianza al 95%	
Demora	Días	Límite inferior	Límite superior	Días	Límite inferior	Límite superior
Demora de < de 40 días	824,09	605,08	1043,09	238,00	156,31	319,68
Demora de ≥ 40 días	1237,67	875,12	1600,23	739,00	300,01	1177,98
Global	980,83	758,41	1203,24	283,00	217,68	348,31

Tanto las media como las mediana de los pacientes que presentan una demora de asistencia de 40 o más días, revelan una mayor supervivencia con significación estadística $p < 0,0005$; de 1237 días frente a 824 días de media y 739 días frente a 238 días de mediana.

En la comparación por pares de "Log Rank" demuestra que la diferencia, es significativa $p < 0,0005$, y que no se debe al azar.

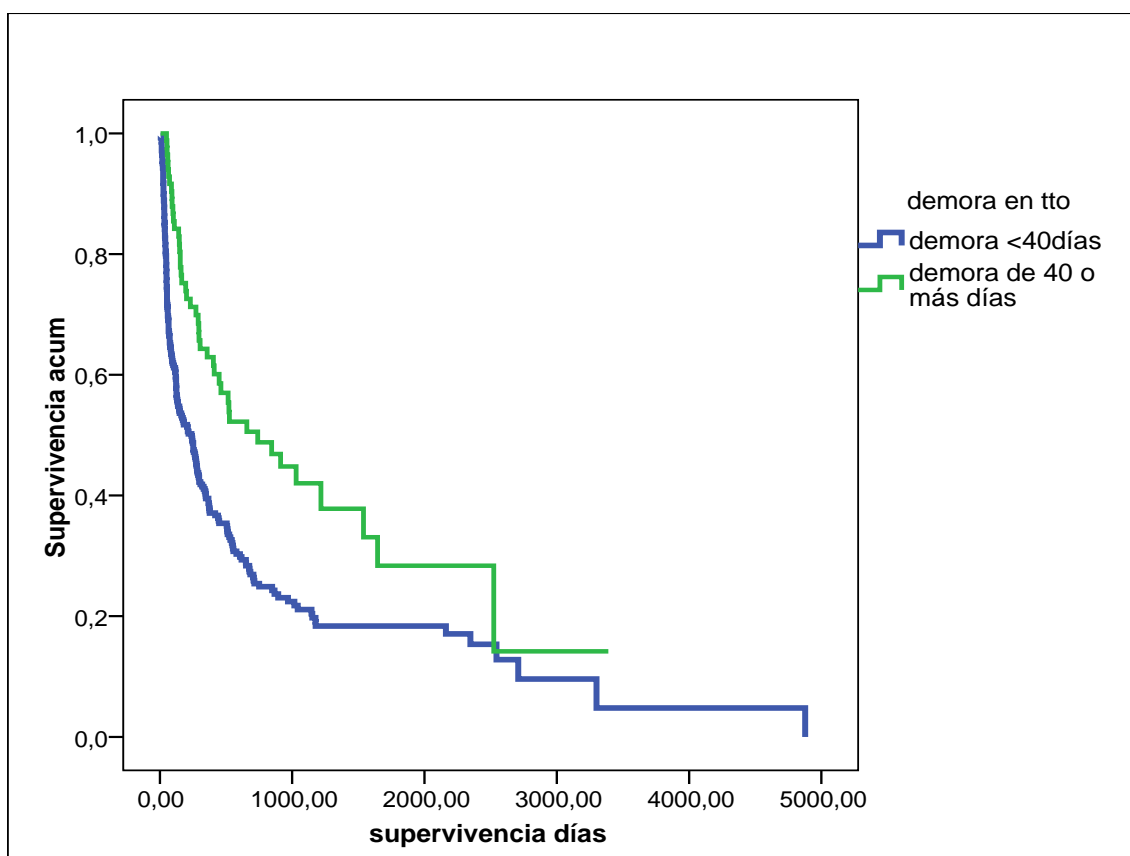


Gráfico 66. Curva de supervivencia en días de los distintos grupos de demora en el tratamiento

SUPERVIVENCIA Y DEMORA EN AÑOS

En oncología se acostumbra a tener referencias de supervivencia en periodos de 1; 5; y 10 años, que hemos aplicado a los distintos grupos de demora en el tratamiento.

Tabla 72. Tabla de supervivencia a 1; 5; y 10 años en los distintos grupos de demora.

	1 Año	5 Años	10 Años
Demora de < 40 días	40%	19%	5%
Demora de \geq 40 días	63%	29%	19%

Llama la atención que la supervivencia de los pacientes cuyo tratamiento sufre una demora de 40 o más días, sea mayor tanto al año, como a los 5 años y como a los 10 años, en comparación con el grupo de pacientes cuya demora en tener tratamiento es de menos de 40 días, Dicha diferencia es estadísticamente significativa.

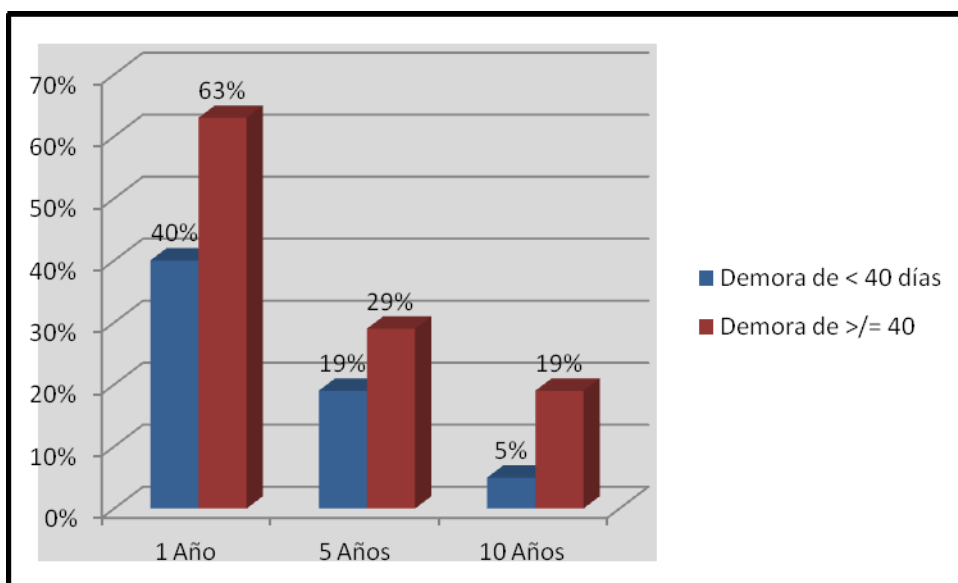


Gráfico 67. Gráfico de categorización de la supervivencia en años en relación con la demora

SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.

Si estudiamos la evolución de la supervivencia con relación a la existencia de tumores primarios múltiples, queremos hacer la salvedad del escaso número de pacientes con tumores primarios múltiples (18), no obstante encontramos una importante merma en los días de supervivencia en los casos de padecer un tumor primario múltiple que supone la reducción a 1/3 del tiempo de supervivencia en comparación a no presentar este segundo tumor.

Como se puede ver en la tabla adjunta tanto la media en días, como la mediana se comportan de igual manera.

Tabla 73. Tabla de supervivencia en días relacionada con los tumores primarios múltiples.

T.P.M.	Media			Mediana		
	Días	Intervalo de confianza al 95%		Días	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
NO TPM	984,6	759,2	1209,9	279	208,9	349,1
SI TPM	339,9	134,7	545,3	137	0	330,7
Global	959,4	741,8	1176,9	275	203,9	346,0

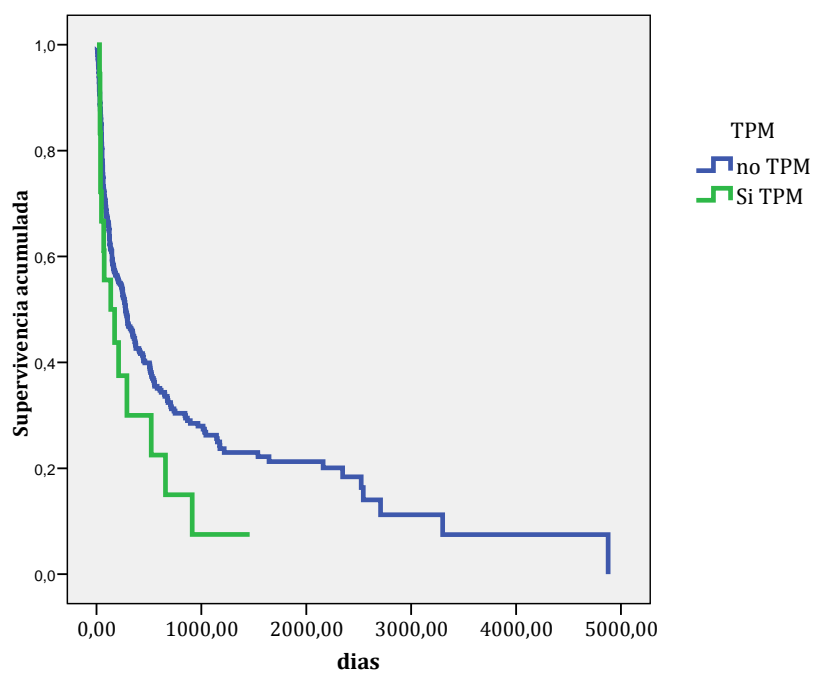


Gráfico 68. Curva de supervivencia en días en relación con la existencia de tumores primarios múltiples.

SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES EN AÑOS

Aún haciendo la salvedad del escaso número de pacientes con tumores primarios múltiples (18), hemos querido plasmar el gran peso que sobre la supervivencia en años representa la circunstancia de padecer tumor primario múltiple, que al año reduce la supervivencia casi a la mitad, y a los 3 años a menos de 1/3.

Tabla 74. Tabla de supervivencia en años en relación a la existencia de Tumores P. Múltiples

	Sup. 1 Año	Sup. 3 Años	Sup. 5 Años	Sup. 10 años
NO T.P.M.	44%	27%	22%	8%
SI T.P.M.	29%	7%	---	---

También podemos ver que la supervivencia en años del grupo de pacientes "sin" tumores primarios múltiples mejora ligeramente la supervivencia de todo el grupo con y sin tumores primarios múltiples, de ahí las ligeras diferencias porcentuales, con las cifras de supervivencia global.

ESTUDIO DE REGRESIÓN DE COX

Se ha procedido a la construcción de un modelo que contuviera sólo las variables que nos habían dado un valor de $p < 0,05$ en el análisis univariante de Kaplan-Meier.

PRIMER MODELO COX

En este primer modelo hemos incluido las variables:

- Edad corte en 65 años: menor de 65 años y mayor o igual a 65 años
- Histologías agrupadas
 - Carcinomas SAI
 - Adenocarcinoma/Colangiocarcinoma

- Tumores sin confirmación histológica
- Extensión tumoral
 - Localizado
 - Regional
 - Diseminado
- Localización
 - Vía biliar extrahepática
 - Ampolla de Vater
 - Sitios contiguos
 - Vías biliares SAI
- Tratamientos
 - Cirugía
 - Tratamientos Paliativos
 - Cirugía + otros tratamientos
 - Otros Tratamientos
- Demora en el tratamiento: menor de 40 días y 40 o más días

Las variables incluidas en este primer modelo que resultaron significativas, como puede verse en la tabla adjunta.....; fueron todas las incluidas en el modelo de Cox excepto la histología.

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
2486,991	121,438	12	,000	115,199	12	,000	115,199	12	,000

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Grupo edad 65 o más años	0,439	0,152	8,396	1	0,004	1,552	1,153	2,088
Histología: Carcinoma SAI			,567	2	0,753			
Histología: Adenocarcinoma/colangio carcinoma	0,014	0,358	0,001	1	0,970	1,014	0,503	2,043
Histología: Tumor sin confirmación diagnostica	0,160	0,398	0,162	1	0,687	1,174	0,538	2,561
Extensión: Localizado			19,433	2	0,000			
Extensión: Regional	0,529	0,159	11,027	1	0,001	1,697	1,242	2,319
Extensión: Diseminado	0,714	0,182	15,295	1	0,000	2,041	1,428	2,919
Localización: Vía biliar extrahepática			6,170	3	0,104			
Localización. Ampolla de Vater	- 0,409	0,176	5,393	1	0,020	0,664	0,470	0,938
Localización: Sitios contiguos	- 0,142	0,345	0,169	1	0,681	0,868	0,442	1,706
Localización: vías Biliares SAI	0,001	0,163	0,000	1	0,993	1,001	0,727	1,379
Demora igual o mayor a 40días	- 0,572	0,177	10,490	1	0,001	0,565	0,399	0,798
Tratamiento: solo cirugía			18,210	3	0,000			
Tratamiento: paliativo	0,647	0,195	11,015	1	0,001	1,910	1,303	2,798
Tratamiento: cirugía+otro tratº	- 0,405	0,248	2,663	1	0,103	0,667	0,410	1,085
Tratamiento: otros tratamientos	0,197	0,332	0,353	1	0,552	1,218	0,636	2,334

En este modelo han resultado como **factores pronósticos positivos** para la expectativa de vida.

- Localización: Localización del tumor en la Ampolla de Vater con respecto a la localización en la Vía biliar extrahepática. Los pacientes con tumor localizado en la Ampolla de Vater mostraron un 34% más de posibilidades de sobrevivir (OR= 0,66; IC95%: 0,47-0,93) frente a los que presentaban un tumor localizado en la Vía biliar extrahepática (p<0,05)

- Demora en el tratamiento: La demora en el tratamiento ≥ 40 días desde el diagnóstico con respecto a una demora <40 días. Los pacientes sometidos a tratamiento a los 40 o más días desde el diagnóstico mostraron un 44% más de posibilidades de sobrevivir (OR= 0,56; IC95%: 0,39-0,79) frente a una demora en el tratamiento < 40 días ($p<0,05$).

Como **factores pronósticos negativos** para la expectativa de vida en este modelo han sido:

- Edad: Tener 65 o más años con respecto a edades inferiores a 65 años. Los pacientes ≥ 65 años manifestaron 1,5 veces más riesgo de fallecimiento (OR= 1,55; IC95%: 1,15 -2,08) que los < 65 años. ($p<0,05$).
- Extensión tumoral: Tener al diagnóstico un tumor con extensión regional o extensión diseminada con respecto a tener un tumor en estadio localizado.

Los pacientes que al diagnóstico se encontraban con tumores en estadio regional manifestaron 1,7 veces más riesgo de fallecimiento (OR= 1,69; IC95%: 1,24-2,31) que aquellos cuyo tumor se encontraba en estadio localizado. ($p<0,001$).

Este riesgo se incrementaba si el tumor se encontraba en extensión diseminada. Los pacientes que al diagnóstico se encontraban con un tumor diseminado manifestaron 2 veces más riesgo de fallecimiento (OR= 2,04; IC95%: 1,42-2,91) que aquellos cuyo tumor se encontraba en estadio localizado. ($p<0,001$).

- Tratamientos: Recibir solo tratamiento paliativo con respecto a la cirugía como único tratamiento

Los pacientes sometidos solo a tratamiento paliativo presentaron una menor expectativa de vida, con respecto a los pacientes tratados solo con cirugía, manifestando un 1,9% veces más riesgo de fallecimiento (OR= 1,91; IC95%: 1,30-2,79) ($p<0,001$).

SEGUNDO MODELO DE COX

En este segundo modelo de Cox hemos eliminado la variable histología que no ha sido significativa en el primer modelo y mantenemos el resto de las variables significativas.

Como podemos observar en la tabla adjunta.... el Maximun Likelihood ratio nos indica que este modelo no varía en relación con el anterior. Las variables que han resultado significativas en este modelo son las mismas que en el primer modelo.

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
2487,556	120,459	10	,000	114,635	10	,000	114,635	10	,000

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Grupo edad 65 o más años	0,450	0,150	9,034	1	0,003	1,568	1,169	2,103
Extensión: Localizado			19,282	2	0,000			
Extensión: Regional	0,507	0,156	10,524	1	0,001	1,660	1,222	2,254
Extensión: Diseminado	0,670	0,173	14,932	1	0,000	1,954	1,391	2,746
Localización: Vía biliar extrahepática			6,856	3	0,077			
Localización. Ampolla de Vater	-0,426	0,174	5,967	1	0,015	0,653	0,464	0,919
Localización: Sitios contiguos	-0,148	0,345	0,183	1	0,669	0,863	0,439	1,696
Localización: vías Biliares SAI	-0,001	0,161	0,000	1	0,996	0,999	0,729	1,370
Demora igual o mayor a 40días	-0,592	0,174	11,652	1	0,001	0,553	0,394	0,777
Tratamiento: solo cirugía			24,950	3	0,000			
Tratamiento: paliativo	0,713	0,172	17,230	1	0,000	2,040	1,457	2,857
Tratamiento: cirugía+otro tto	-0,388	0,245	2,498	1	0,114	0,678	0,419	1,098
Tratamiento: otros tratamientos	0,216	0,331	0,426	1	0,514	1,241	0,649	2,372

TERCER MODELO DE COX

Hemos realizado un tercer modelo de Cox eliminando la variable histología, que no ha sido significativa en el primer modelo y la variable demora en el tratamiento, ya que podía estar actuando como un posible factor de confusión, por los resultados obtenidos en el estudio descriptivo. Como podemos observar en la tabla adjunta el Maximun Likelihood ratio nos indica que este modelo se ajusta mejor que los anteriores. Los variables que han sido significativos en los modelos anteriores siguen siéndolo en este tercer modelo.

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
2580,054	112,941	9	,000	105,059	9	,000	105,059	9	,000

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Grupo edad 65 o más años	0,423	0,148	8,142	1	0,004	1,526	1,142	2,041
Extensión: Localizado			17,956	2	0,000			
Extensión: Regional	0,491	0,155	10,036	1	0,002	1,634	1,206	2,214
Extensión: Diseminado	0,633	0,172	13,537	1	0,000	1,883	1,344	2,637
Localización: Vía biliar extrahepática			8,445	3	0,038			
Localización. Ampolla de Vater	0,477	0,173	7,599	1	0,006	0,620	0,442	0,871
Localización: Sitios contiguos	0,343	0,340	1,015	1	0,314	0,710	0,364	1,383
Localización: vías Biliares SAI	0,053	0,158	0,111	1	0,739	0,949	0,696	1,294
Tratamiento: solo cirugía			30,880	3	0,000			
Tratamiento: paliativo	0,788	0,170	21,472	1	0,000	2,198	1,575	3,067
Tratamiento: cirugía+otro tto	0,381	0,247	2,381	1	0,123	0,683	0,421	1,109
Tratamiento: otros tratamientos	0,050	0,328	0,023	1	0,879	1,051	0,552	2,001

Han resultado como **factores pronósticos positivos** para la expectativa de vida.

- Localización del tumor en la Ampolla de Vater ,con respecto a la localización en la Vía biliar extrahepática.

Han resultado como **factores pronósticos negativos** para la expectativa de vida.

- Tener 65 o más años, con respecto a edades inferiores a 65 años.
- Tener al diagnóstico un tumor con extensión regional o extensión diseminada, con respecto a tener un tumor en estadio localizado.
- Recibir solo tratamiento paliativo, con respecto a la cirugía como único tratamiento, en el apartado de tratamiento.

DISCUSIÓN

A. DISCUSIÓN DE SUJETOS Y MÉTODOS

DE LOS REGISTROS DE TUMORES. EL SIDC DE LA COMUNIDAD DE MADRID.

La base de datos del Registro Central de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos del Cáncer (SIDC) de la Comunidad Autónoma de Madrid, ofrece información de una población superior a los 2 millones de personas.

Asumiendo la fiabilidad de las fuentes de las que se nutre el SIDC (léase historias clínicas, informes de anatomía patológica, registro de admisión de enfermos, altas médicas, Comité de Tumores, Servicios de Oncología Médica y Radioterápica,) es un sistema que ofrece serias garantías en cuanto a información se refiere, pues a la confirmación de la veracidad de los datos (por el contraste entre las distintas fuentes) se une los propios mecanismos de control de calidad que tiene el sistema, como ha demostrado de forma fehaciente en los últimos años González Navarro²⁷⁴.

En Europa alrededor del 44% de la población está cubierto por los registros actuales.²⁷⁵

En Europa se encuentran registros similares en cuanto a la población que abarcan el EUROCORE-3 ²⁷⁶, y el GENERAL PRACTITIONER RESEARCH DATA BASE ²⁷⁷ de los anglosajones, con cerca de 2 millones cada uno. En el continente americano los más importantes son el ya conocido SEER ²⁷⁸ y el canadiense -Canadian Cancer Statistics ²⁷⁹. Otros dos registros que abarcan una gran población son el sueco -Epidemiologiskt Centrum Socialstyrelsen- a través del Swedish Cancer Registry ²⁸⁰, y el correspondiente a la provincia china de Henan ²⁸¹, ambos con 9 millones de personas en seguimiento.

Los dos principales métodos para disminuir las muertes por cáncer son en primer lugar reducir el número de casos nuevos cada año (incidencia) o prevención primaria, y en segundo lugar aumentar, por todos los medios

disponibles, la supervivencia y cura en aquellos pacientes en los que ya se haya desarrollado el cáncer, por medio de diagnóstico precoz y mejora en el tratamiento, Coleman MP ²⁸² .

Por tanto toda la información que se pueda aportar en relación a la supervivencia de los pacientes que padecen ésta enfermedad, se convierte en el instrumento más útil para el control de la misma, junto con los datos que hacen referencia a la incidencia y mortalidad ^{282, 283} .

Los mejores resultados, en cuanto a supervivencia se refiere, los proporcionan los ensayos clínicos randomizados, porque habitualmente comparan nuevos tratamientos con el mejor tratamiento disponible en ese momento. El mayor inconveniente de éste tipo de investigaciones es que seleccionan una muestra pequeña de pacientes escogidos, siendo ese número en muchos casos no superior a 100, aunque supone un importante esfuerzo investigador el llegar a alcanzar esa cifra .

Una vez que los resultados son fiables, se incluyen en estudios más amplios como los meta-análisis, y cuando en éste tipo de estudios los resultados siguen siendo contrastables, y sólidos se incorporan a la práctica clínica diaria.

Cuando ya se han extendido y hay una aceptación más generalizada de los cambios que provocan los datos manejados, se hace necesario volver a evaluarlos en poblaciones mayores. Es aquí donde los registros nacionales e internacionales del cáncer juegan un papel fundamental ^{276, 278, 284, 285}.

Las tasas de supervivencia que ofrecen los registros de cáncer son necesarias para evaluar la eficacia de los diagnósticos y tratamientos. La información que aportan es más difícil de obtener y de interpretar que la procedente de los ensayos clínicos, ya que se necesita un esfuerzo adicional para consensuar definiciones de los distintos procesos patológicos para que sean comparables, que haya un control de calidad en la recogida de datos y del seguimiento de los pacientes, y que se sigan métodos de análisis similares para que se puedan comparar los distintos resultados sobre la incidencia y supervivencia de las diferentes poblaciones .

Aunque para la incidencia del cáncer, desde los años 1960 existe un estándar para comparar datos internacionales, en el caso de los datos de supervivencia no se dispone de patrones estándar en Europa hasta 1995 ²⁷⁶⁻²⁸².

Por todas estas razones, son de vital importancia los registros de cáncer, tanto poblacionales como hospitalarios. Así el National Cancer Data Base es el registro de tumores hospitalario de la Comisión de cáncer del Colegio Americano de Cirujanos y de la Sociedad Americana del Cáncer, mientras que el SEER es prototipo de registro poblacional.

Aunque son sistemas de registros de datos separados y están diseñados con objetivos y metodología diferentes, son complementarios e igualmente imprescindibles ²⁸⁶.

En nuestro caso, el SIDC de la Comunidad Autónoma de Madrid es un registro de tumores hospitalario, como ya se ha mencionado, que lleva en funcionamiento desde el año 1989, y que por esta razón tiene sus ventajas y sus inconvenientes ²⁸⁴.

Los objetivos de un registro hospitalario son fundamentalmente, la mejora de la atención al paciente, la formación del profesional, la información administrativa así como la investigación clínica ²⁸⁷.

Hay dos subcategorías en los registros hospitalarios: subsidiarios de un solo hospital, o bien multi-institucional, como en el caso del SIDC. En éstos la mejora de la atención al paciente se lleva a cabo compartiendo protocolos y bases de datos comunes. Estos registros multi-institucionales intentan contribuir a conocer la historia natural y la posible etiología de los tumores ²⁸⁸.

La particularidad de nuestro registro, y en ello radica su importancia, es que todos los pacientes que en él constan, han sido diagnosticados y tratados a nivel hospitalario, ello nos permite colegir, que no se puede ni se debe usar para calcular incidencias, ya que existe el sesgo de la selección de éstos mismos pacientes, aunque esto no afecte a la validez interna del estudio, por lo tanto los resultados no son extrapolables a la población ^{289, 290}.

Además de lo ya comentado, debemos de decir, que estos registros no codifican variables que permitan calcular factores de riesgo como consumo de alcohol, tabaco, dieta, obesidad ,etc. Sin embargo ofrecen datos inestimables sobre tratamiento, evolución, diagnóstico histológico, extensión, tumores primarios múltiples, o retraso en el diagnóstico y tratamiento, entre otros muchos atributos

284

El cáncer del tracto biliar es un cáncer poco frecuente, en la mayor parte del mundo, pero es relativamente común en algunos países y grupos étnicos, tales como Japón, América Central y del Sur, Europa Oriental y en los indios americanos y los americanos hispanos. En algunos países, como Japón, Suecia, Finlandia e Italia, la mortalidad ajustada por edad de cáncer del tracto biliar, ha ido en aumento, mientras que en las mujeres en algunos otros países - Israel, los Países Bajos, EE.UU., Canadá, República Federal de Alemania, etc - la mortalidad ha ido disminuyendo. Las razones de estas variaciones geográficas o étnicas y las tendencias temporales del cáncer de vías biliares no están claras, pero algunos factores desconocidos, de riesgo ambiental o una susceptibilidad genética son sospechosos.

No son muchos los estudios analíticos epidemiológicos sobre el cáncer del tracto biliar que se han realizado todavía, y se sabe poco sobre su etiología, aparte de una estrecha asociación con cálculos biliares y un predominio en mujeres en el caso de cáncer de la vesícula biliar. Además de litiasis en la vesícula, otros factores como la obesidad, el embarazo, las hormonas sexuales femeninas, la exposición en el caucho y algunas industrias químicas y otros factores genéticos han sido sospechosos de estar asociados con el cáncer de la vesícula biliar, directa o indirectamente a través de la colelitiasis. Como un factor artificial, el efecto de la prevalencia de la colecistectomía en el cáncer del tracto biliar debe ser considerado. Se necesitan más estudios en el futuro para aclarar la etiología del cáncer del tracto biliar y establecer medidas para prevenir este tipo de cáncer.

B. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

CONSIDERACION PREVIA

Debemos de remarcar que el cáncer de vías biliares es, en el mundo muy poco frecuente, y en algunas zonas geográficas extremadamente raro, por dicho motivo en muchas de las publicaciones y estudios epidemiológicos sobre cáncer en general, puede no hacerse mención de éste tipo de cáncer. En otros casos se incluye en el concepto del cáncer hepático y de vías biliares considerándose ambos orígenes dentro de una misma entidad. En otros muchos en los que se contempla separado del cáncer hepático, se engloba con el cáncer de vesícula biliar y vías biliares ^{291, 292}, cuando el cáncer de vesícula biliar tiene unas claras características epidemiológicas tanto en relación con el sexo, como con la etnia, geografía, obesidad, litiasis, y modificaciones en su incidencia con la colecistectomía laparoscópica, no en vano en la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología, CIE-3 de la OMS, se refiere al cáncer de vesícula(C-23) con otros dígitos distintos al cáncer de vías biliares extra-hepáticas (C-24) ²⁹³.

En muchas publicaciones simplemente "no aparece" ²⁹⁴.

En algunas publicaciones aparece en conjunto el cáncer de vesícula biliar con el cáncer de vías biliares (C-23 y C-24) ²⁹⁵ (código 156) . Se pueden encontrar datos referidos a España, pero tan solo de Asturias, País Vasco, Islas Canarias, Cuenca, Gerona, Granada, Murcia, Navarra, Tarragona y Zaragoza ²⁹³. Esto puede deberse a que solo los datos de éstas provincias se han remitido al organismo internacional del IARC dedicado a la recogida de datos, arrostrando con la importancia que supone la publicación internacional con dicho sesgo o parcialidad, de los datos referidos a España.

LA SUPERVIVENCIA

La supervivencia de un paciente de cáncer se estima como la probabilidad acumulada de estar vivo en un tiempo determinado desde el diagnóstico, y tiene en cuenta la mortalidad debida al tumor y a todas las demás causas ^{296, 297, 298}.

En muchos trabajos, las tasas de supervivencia se presentan para determinados periodos de tiempo, que en el área de la oncología son de 1, 5 y 10 años.

La supervivencia causa-específica es aquella que considera exclusivamente la mortalidad cuando ésta es debida a la progresión tumoral ²⁸⁷.

Esta supervivencia causa-específica se consigue por el cruce de los datos registrados con las causas de mortalidad. Sin embargo, en algunos países, éste cruce de datos no es posible, bien por problemas de confidencialidad, bien por la cantidad de recursos que se precisan, o porque la calidad de la información sobre la causa de la muerte no es la deseable ²⁹⁷.

Así pues se ha desarrollado en concepto de "supervivencia relativa" que es la razón entre la supervivencia esperada en un grupo de pacientes con cáncer y la esperada de mortalidad en la población general ^{282, 299}. Tiene como objetivo evitar el sesgo que se produciría al incluir en el análisis el efecto en la supervivencia de la muerte del paciente debida a causas que no son inherentes al tumor primario. Además permite comparar las supervivencias de distintos grupos etarios de la misma manera que lo hace el SEER ^{288, 298}.

En algunas ocasiones el concepto de supervivencia relativa se ha hecho paralelo al de supervivencia causa-específica (teniendo en cuenta únicamente la muerte por causa del cáncer). Así se diferencia de aquella supervivencia total o global, calculada en base a la muerte del paciente sin especificar su causa.

El cáncer de vías biliares extra-hepáticas presenta una supervivencia corta, por lo que, a pesar de que la supervivencia global es muy diferente de la supervivencia causa-específica, debido a esa elevada mortalidad causa-específica, la supervivencia sólo del tumor está muy próxima a la global. En cualquier caso esto implica una pobre esperanza de vida para éstos desgraciados pacientes.

También debemos de considerar, que éstos pacientes por la edad en que sufren éste tipo de tumores (70 años de edad media), suelen presentar numerosos problemas cardiovasculares, respiratorios, y de otra índole que aportarán condicionamientos para una alta tasa de muerte, debida tan sólo a éstos últimos factores, además de la debida a causas relacionadas directamente con el tumor, sobre todo si consideramos que una gran parte de los diagnósticos de éstos tumores se hacen en estadios avanzados de los mismos.

En nuestro trabajo se han diferenciado las muertes debidas a la progresión tumoral de las debidas a otras causas ²⁸⁴.

DE LOS TUMORES DE LAS VÍAS BILIARES EXTRA-HEPÁTICAS

Los casos que han sido incluidos en nuestra base de datos son aquellos pacientes a los que se les diagnosticó un "tumor maligno de vías biliares extra-hepáticas" y que fue codificado como **C-24**.

Como ya hemos comentado en otros apartados nos hemos circunscrito a los cánceres con origen en las vías biliares extra-hepáticas, no incluyendo los originados en la vesícula biliar, pues tienen unas características específicas diferenciales y en base a ello se codifican en otro apartado que es el C-23.

También hemos tenido en cuenta excluir los tumores malignos que afectan al páncreas, codificado con C-25, ni al intestino delgado (duodeno) codificado con el C-17.

Para ceñirnos específicamente a los tumores malignos (cáncer) de las vías biliares extra-hepáticas, no hemos tenido en cuenta los trabajos, ni las

anotaciones en los registros cuando se consideraban agrupados el cáncer de vesícula junto con el de las "otras" vías biliares extra-hepáticas, del que tratamos en éste trabajo.

Tampoco nos hemos ocupado del cáncer de las vías biliares intra-hepáticas, pues, éste se considera como cáncer hepático con origen en los colangioloos o conductos biliares intra-hepáticos y codificado como C-22.

No obstante a todo lo anteriormente expresado queremos hacernos eco de lo publicado por Khan SA et al ³⁰⁰, que manifiestan que hay varios conflictos o dificultades para el estudio del cáncer de vías biliares extrahepaticas que son: la mezcla de casos de cáncer de vesícula biliar, y la mezcla de casos clasificados como "Tumor de Klatsking intra y extrahepático, por lo que concluye que el 91% de los tumores hiliares (esto es extrahepáticos) han sido incorrectamente clasificados como tumores intrahepáticos.

Dentro del cáncer de vías biliares extra-hepáticas, para mejor tratamiento de los datos, con el fin de conseguir conclusiones más ajustadas a la realidad, hemos dividido por la localización el cáncer de vías biliares extra-hepáticas en 4 sub-localizaciones con base anatomo-embriológica en :

- 1.- Vías biliares extrahepáticas: C-24-0
- 2.- Ampolla de Váter: C-24-1
- 3.- Vías biliares SAI: C-24-9
- 4.- Sitios Contiguos: C-24-8

DISTRIBUCIÓN CRONOLÓGICA DE LOS CASOS

En nuestro estudio encontramos un progresivo aumento de incidencia en los distintos quinquenios, que revela el progresivo incremento en la presentación de éste tipo de tumor en el aparato digestivo, con la salvedad de los datos percibidos en el último quinquenio.

En relación al aumento correspondiente desde el 1º al 3º, parece lógico pues en todos los países se declaran cada vez más casos, por lo que la disminución del 4º quinquenio obedece al hecho de ser cerrado en nuestra serie a mitad del último año.

La FACS CITATION ³⁰¹ encuentra un incremento sensible para un periodo similar al nuestro, ha ido pasando desde un número de casos de 7.480 a 9.810 en 2012; debemos reseñar que en el caso de la serie americana se ha englobado a la vesicular biliar, pero podemos afirmar, en líneas generales, que en nuestra serie el incremento, aunque se ha producido no ha tenido el volumen de la serie americana

En todo el mundo se constata el progresivo incremento del cáncer de vías biliares, aunque en el grupo de países asiáticos el número de casos diagnosticados es mucho mayor, llegando a constituir actualmente el 3% de todos los cánceres gastrointestinales ³²⁷.

EDAD

La población estudiada consta de 378 pacientes con edades comprendidas entre 30 y 89 años, siendo la edad media de 70 años , con una mediana de 71,4 años con desviación estándar de 12,2 años (71,4 +/- 12,2 años), edad superior que la publicada por Yusoff AR et al ³⁰², que encuentra una media de 61 años.

En algunas publicaciones reúnen a los pacientes en dos grupos etarios, uno de 65 a 74 años y otro de 74 y más años. Brian L Stromb , et al³⁰³ encuentran diferencias en la edad respecto a la distinta localización siendo en Canadá más frecuentes los pacientes con edad de más de 74 años en la localización de la Ampolla de Váter, que en el grupo de 65-74 en la misma localización, e igual pasa con la localización en las vías biliares extra-hepáticas que son más frecuentes en el grupo de edad de más de 74 años que en el de 64-74 años. Coincidimos plenamente con los picos de frecuencia según su edad y con los grupos etarios de nuestra serie que para las mujeres supone un 48,4% para las que presentan 75 años o más, y para los hombres un 31,6% para los que tienen 75 años o más.

Globalmente encuentran más pacientes en la localización en la Ampolla de Váter que en las de vías biliares extrahepáticas en cualquier grupo de edad. En Europa (Dinamarca, Alemania y Reino Unido) aún siendo más frecuentes los pacientes de más de 74 años, se igualan las proporciones en ambas localizaciones, con una media de 73 años.

Tratándose en todos los países de tumor de personas mayores, los factores de riesgo geográficos intervienen en la edad de presentación, como por ejemplo, los pacientes de los países orientales con hígado fibro-poliquístico presentan una edad media de 34 años ³⁰⁰.

En todos los estudios constatan que el cáncer de vías biliares extrahepático aumenta con la edad de los pacientes, siendo considerable a partir de 65 años, pero que experimenta un pico en la edad de 70-75 años ³⁰⁰.

Schoenthaler R ³⁰⁴, tratando a pacientes tanto de San Francisco, como de California (USA), publican una media de edad de 63 años, si bien excluyen a los pacientes que presentan el tumor en la ampolla de Váter (así como también excluyen a los que lo presentan en la vesícula biliar, el páncreas, el hígado, o las vías biliares intrahepáticas).

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas de la edad en las distintas localizaciones.

Si valoramos los distintos grupos de edad en quinquenios, podemos observar que en los hombres los grupos de edad con más individuos son de 70 a 74 y de 75 a 79; mientras que en las mujeres, aún siendo más numerosas las de los grupos de más de 70 años, el grupo más numeroso con gran diferencia fue el de los 80 o más años, que llegó a duplicar el número del grupo de 75 a 79 años.

Skipworth JRA et al ³⁰⁵, encuentran en el 60% de los pacientes una edad de más de 70 años.

Shen et al ³⁰⁶, estudian marcadores genéticos en pacientes con cáncer de vías biliares con edad de 80 y más años.

Todos los investigadores afirman que la incidencia del cáncer de vías biliares extrahepático, sea cual sea su localización, aumenta con la edad de la población y que deben de considerarse separadamente su estudio según la localización, pues pueden comportarse de forma diferenciada, Stom BL et al ³⁰⁷.

La Asociación Española Contra el Cáncer refiere que la edad de presentación es de más de 60 años, sin otra especificación.

En la Guía de Práctica Clínica de México consta que el 65% de los pacientes con cáncer de vías biliares extrahepáticas tienen más de 65 años.

Dentro de nuestro país, Fernández-Ruiz M et al ³⁰⁸ hacen referencia a una edad media de 73,4 +/- 11,5 años, refiriéndose al registro de su hospital, el 12 de Octubre de Madrid.

Luis Burgos San Juan ³⁰⁹ de Chile, publica que se presenta después de la sexta década de la vida. Y García Alfonso et al ³³⁰ en Madrid, encuentra un pico de frecuencia entre los 50 y 70 años.

En conclusión nuestros resultados se encuadran dentro de los parámetros generalmente publicados, pero hacen mención a una clara predilección a presentar dicho tumor a edades cada vez más avanzadas y nosotros hemos encontrado una edad media de 70 años, coincidiendo con SEER³¹⁰ 1973-2000, que publican una edad media de 70,3 años.

Como Schoenthaler R et al ³⁰⁴ han hecho, e independientemente de la edad media de cada serie (63 para el americano, y 70 para nosotros), hemos distribuido los pacientes en dos grupos: de menos de 65 años, y de 65 años y más; lo que nos permite compararnos con los demás investigadores, que de forma casi generalizada usan dicha clasificación, por el distinto comportamiento que en dichos grupos etarios adopta éste tumor.

SEXO

En nuestro estudio encontramos algo mayor frecuencia en el hombre que en la mujer, 51,9%, frente a 48,1%, con una razón de sexo de 1,079/1, un resultado similar encuentra Yusoff AR et al ³⁰² con 1,22/1.

En USA ³⁰⁴ se encuentra en general una razón de 1,5/1, con claras diferencias según la etnia, pues es más frecuente en hispanos, y en chinos, y menos frecuente en afroamericanos. Así en blancos es más frecuente en hombres con una razón de 2,8/1. En afroamericanos es más frecuente en hombres con una razón de 3,3/1. En Asiático-americanos es más frecuente en hombres con una razón de 2,6/1. En indio-Alaska es más frecuente en hombres con una razón de 2,28/1. En hispanos latinos es más frecuente en hombres con una proporción de 2,5/1.

Si ordenamos, la incidencia en estudios poblacionales, por frecuencia creciente en relación a los distintos factores étnicos, tendríamos ésta secuencia: varones blancos (8,2/100.000)- varones afroamericanos (13,2/100.000) - varones indios Alaska (14,4/100.000) - varones hispanos latinos (15/100.000) - varones asiático americanos (21,7/100.000).

Si ordenamos por frecuencia creciente en relación a los distintos factores étnicos en mujeres, tendríamos: mujeres blancas (2,9/100.000) - mujeres afroamericanas (4/100.000) - mujeres hispano latinas (5,8/100.000) - mujeres india Alaska (6,3/100.000) - mujeres asiático americanas (8,3/100.000) ³¹¹.

Según las publicaciones de Schoenthaler R. et al ³⁰⁴, en USA resulta más frecuente el cáncer de vías biliares extrahepático en hombres que en mujeres en proporción de 1,5/1.

En Chile, Burgos San Juan ³⁰⁹, encuentra más frecuencia de afectación en hombres con una razón de 1,3/1.

En Madrid García Alfonso et al ³³⁰ afirman que es más frecuente en hombres y que aumenta con la edad.

En Asia , el cáncer de vías biliares extrahepático es más frecuente en hombres que en mujeres, tanto en India, Korea, Japón, en China en Beijing, pero en Shangay(China) es más frecuente en mujeres.

En Europa es algo más frecuente en hombres tanto en los países de alta incidencia como Chekia, Polonia, como en el resto de países con menor incidencia. Goodman MT et al³¹² afirman, que en poblaciones de hispanos y en los oriundos de las islas asiáticas y del pacífico, en ambos sexos presentan mayor incidencia de cáncer de vías biliares y de ampolla de Váter que en otras localizaciones, siendo en las vías biliares extrahepáticas mayor en los hombres frente a las mujeres; y en la ampolla también más frecuente en los hombres que en las mujeres (0,45/100.000).

El cáncer de la ampolla de Váter se comporta de igual forma en relación con el sexo. Nosotros queremos destacar, que en la localización "ampolla de Váter" , encontramos mayor incidencia en pacientes más jóvenes, los pertenecientes al grupo de menos de 65 años con un 37%; frente a un 29,9% en el grupo de pacientes mayores.

También nosotros encontramos mayor frecuencia de localización en la ampolla de Váter en los hombres que en las mujeres 39,3% y 24,7% respectivamente lo que supone una proporción de 1,6/1 = hombres/mujeres, coincidimos con todos los registros que maneja Strom BL ³⁰³ que agrupa datos desde Canadá, Dinamarca, Reino Unido, Alemania, y estados de U.S.A. , aunque si bien Weber S, et al ³¹³ , considerando de forma global todas las localizaciones describe que en U.S.A. encuentra ligeramente mayor proporción de hombres en razón de 1,3/1.

En nuestros resultados también hallamos más frecuente la localización de "Vías biliares SAI" en mujeres, junto con "Vías biliares extrahepáticas", que en hombres, no coincidiendo con Strom BL ³⁰³ , que en los registros manejados por él percibe una igual proporción en hombres y mujeres en la localización "Vías biliares extrahepáticas", salvo en las poblaciones de Connecticut y New York que encuentra

ligeramente disminuida la frecuencia del cáncer de vías biliares extrahepáticas en mujeres.

Las posibles diferencias podrían deberse, bien a las mezclas raciales en dichas poblaciones, o también a la falta de especificación en los registros extranjeros de la ubicación "Vías biliares SAI", o a su falta de mención en las publicaciones actuales.

ETNIA

La presencia del cáncer de vías biliares (CVB) es extremadamente variable según las regiones geográficas y los grupos étnicos, con un margen de incidencia anual que oscila entre 2-13/100. 000 habitantes ³¹⁴.

Las tasas más altas se registran en Chile, pobladores del noreste de Europa, Israel, indios americanos y americanos de origen mexicano; recientemente se ha comunicado que es la principal causa de muerte por carcinoma entre las mujeres de Chile ³¹⁵.

Las tasas más bajas se han observado en personas de raza negra de Zimbabue, en América y en países como España e India ³¹⁶.

Ampolla de Váter ³¹⁷ : Se presentan en la sexta década de la vida. Hay aumento de la incidencia en Inmigrantes japoneses en USA, con la presencia de tabaquismo, en mujeres judías y en la raza negra. El cáncer ampular es una neoplasia poco frecuente, que aparece en aproximadamente el 6% de los tumores periampulares con una incidencia poblacional estimada de 2,9 casos por millón y en el 0,2% de los carcinomas del tracto gastrointestinal. Los tumores vaterianos se asocian con frecuencia con el Síndrome de Peutz-Turaine-Jeghers o con Síndrome de Gardner ³⁰.

En Estados Unidos representa el uno por ciento de los cánceres diagnosticados y se muestra en 1,0/100 000 personas por año, en Israel 7,3/100

000 y en Japón 5,5/100 000 anual. En el 2007 se reportaron 4. 600 casos en total ³¹⁶.

En la Clínica *Mayo*, de 22. 000 operaciones sobre las vías biliares, solo 84 revelaron cáncer de conductos biliares lo que supone un 0,38%. En Europa, desde enero de 1998 hasta diciembre del 2005, se describen 227 Colangiocarcinomas y 209 cánceres del tracto biliar (ambos representan el 3% de los tumores digestivos) ³¹⁶.

En Cuba el cáncer de hígado y vesícula biliar ocupa el sexto lugar entre todas las neoplasias ³¹⁸. En Santiago de Cuba se reportan, aproximadamente, 84 cánceres del segmento hepato-biliopancreático por año; con 1.679 casos en veinte años, según datos obtenidos de la conferencia *Factores de supervivencia en las neoplasias primarias del segmento hepatobiliopancreático*, impartida por el Dr. Walter L León 10 Goire en el IX Congreso Internacional de Cirugía en Cuba en 2008.

En nuestro estudio no se realizan cálculos sobre base poblacional, no obstante España se encuentra en el grupo de países de incidencia baja porcentualmente para éste tipo de neoplasia, aunque con tendencia a incrementar la incidencia de casos, en gran parte debido al progresivo aumento de la edad media, dicho incremento resulta favorable para la aparición del cáncer de vías biliares extrahepáticas, tema que nos ocupa.

Nuestra población estaría compuesta por blancos caucásicos.

HISTOLOGIA

El cáncer de vías biliares extrahepáticas se origina en las células de los conductos biliares, y en nuestro estudio corresponde en un 63% a Adenocarcinoma y en un 14% a Colangiocarcinoma.

Hemos agrupado los casos con histología de adenocarcinoma con los de colangiocarcinoma en las vías biliares extra-hepáticas, tumor del que versa nuestro estudio según la World Health Organization Classification of Tumours ³¹⁹.

Shin HR et al ³²⁰, hace especial mención de que la nominación de colangiocarcinoma se usa en la bibliografía indistintamente para tumores desarrollados a partir de células de los conductos biliares tanto intrahepáticos como extrahepáticos, incluyendo las localizaciones perihiliares y distales. También remarca que el tipo histológico más común de cáncer de las vías biliares extrahepáticas es el Adenocarcinoma ³²¹.

Por ello, tras agruparlos encontramos un 77,2% de Adenocarcinoma/Colangio-carcinoma, un 19,1% Tumor maligno sin confirmación diagnóstica y un 3,8% de Carcinoma SAI. Datos que coinciden con los de Albores Saavedra et al ³²², que refieren un 75% como Adenocarcinomas; siendo los siguientes más frecuentes los adenocarcinomas papilares y mucinosos, escamosos y adenoescamosos que constituirían del 5% al 10%.

Khan SA et al ³²³, en el documento de consenso afirma que el 95% de los colangiocarcinomas son adenocarcinomas.

Kocak A et al ³²⁴, y Bartlett DL et al ³²⁵ describen que el 95% son Adenocarcinomas.

De la Cruz J et al ³²⁶, detallan que el Adenocarcinoma representa el 80-90% de los casos, pero en ésta afirmación incluyen al tumor de vesícula biliar.

De Oliveira ML et al ³²⁷ en un trabajo sobre 564 pacientes atendidos en una sola institución afirman, referente a la histología, encontrar un 97% de Adenocarcinomas y tan solo un 3% de otro tipo histológico maligno, con escasa importancia epidemiológica.

También encuentran más del 80% de Adenocarcinomas Somnath Mukherjee and Tom Crosby ³²⁸, en el capítulo de Practical Clinical Oncology. Siendo similar al encontrado en nuestra serie de 77,2%.

En la Guía de Diagnóstico y tratamiento del cáncer de vías biliares de México ³²⁹ consta que se trata de Adenocarcinomas en el 95 % de los casos, siendo en el resto otros tipos histológicos con menor importancia y transcendencia epidemiológica.

García Alfonso et al ³³⁰ , refieren que más del 90% son adenocarcinomas, en la revista *Cáncer* editada en Madrid, y Manzanera Díaz et al ³³¹ , publica en la revista *Cirugía Española* que el 95% de los tumores malignos de las vías biliares son adenocarcinomas, haciendo un estudio de los tumores que afectan al hilio hepático.

En algunos registros no consta el estudio histológico del cáncer de vías biliares a que se refieren los casos referidos, bien por problemas administrativos de falta de registro, o en muchos casos, porque tratándose de tumores diagnosticados en avanzado estado evolutivo, no se decide tomar muestra histológica para su estudio, o no se encuentran los pacientes aptos para realizarlo, amén del escaso rendimiento terapéutico del diagnóstico histológico en esos casos.

Waterhouse et al ³³² , reseñan que en los estudios de Hamburgo solo encuentran confirmación histológica en el 50-55%, mientras que en Alberta las confirmaciones histológicas son del 86-93%, por lo tanto, constan de un 7% a un 14% de tumores malignos sin confirmación histológica para Alberta y un 45-50% de tumor maligno sin confirmación histológica para Hamburgo. Nuestras cifras del 19,1% de tumores malignos sin confirmación histológica se nos antojan "en rango", pues son mucho mejores que las de Hamburgo y casi iguales a las de Alberta.

Skipworth JRA et al ³⁰⁵ , afirman que más del 90% de los casos son adenocarcinomas.

Tabla 75. Histología de Adenocarcinoma en los distintos autores y años.

Autores	% de Adenocarcinoma	% de Otros tipos histológicos
Albores Saavedra(2000)	75	25
Manzanares Díaz (2001)	95	5
Khan SA (2002)	95	5
Kocak y Barlet (2005)	95	5
De la Cruz (2005)	80-90	10-20
De Oliveira (2007)	97	3
Somnath Mukherjee y T.Crosby (2008)	77,2	22,8
García Alfonso (2008)	90	10
Guía Mexicana (2010)	95	5
Skipworth (2011)	90	10
Nuestra serie (2011)	77,2 (81)	22,8 (19)
Yusoff AR (2012)	92	8

En nuestro estudio consta como "Carcinoma SAI" un 3,8%, que si lo añadimos al 77,2% de los "adenocarcinomas", conformaría un porcentaje de Adenocarcinomas del **81%**, también en orden con lo publicado por otros autores.

GRADO DE DIFERENCIACIÓN

Apreciamos en nuestro estudio que los porcentajes de bien diferenciado (9,5%), moderadamente diferenciado (7,7%), y pobremente diferenciado (3,7%), presentan un escaso porcentaje de casos. En el caso de no determinado o desconocido es un 78,6%.

De Oliveira ML et al ³²⁷ , hace referencia, como tumores bien diferenciados un 7% en los perihiliares y un 4% en los distales; moderadamente diferenciados un 21% en los perihiliares y un 56% en los distales; y pobremente diferenciados un 13% en los perihiliares y un 32% en los distales. Y desconocidos un 58% en

los perihiliares y un 8% en los distales; al llegar a este punto, el porcentaje de desconocidos en nuestra serie (78,6%), que “a priori” nos parecía muy elevado, ahora creemos que las diferencias con respecto al autor (58%), no son tan manifiestas en este apartado.

Si bien, la clasificación que constan en nuestras bases de datos como: Vías biliares extrahepáticas, ampolla de Váter, sitios contiguos, y vías biliares SAI, no hacen posible la comparación con las que presenta el grupo de De Oliveira, sí llama la atención que en ambos estudios, el porcentaje de desconocidos, no realizados o no determinados es muy abultado, pudiendo explicarlo éste gran porcentaje de 78,6% de casos en donde no se determina el tipo celular, o bien no se realiza el estudio histológico, en nuestro estudio y de un 58% en el estudio de De Oliveira, quizá por tratarse de casos muy avanzados en el momento del diagnóstico y no decidirse llevar a cabo la biopsia abierta o cerrada optándose por tratamientos paliativos o sintomáticos. En el estudio de los tratamientos recibidos encontramos, como más adelante veremos, un 38,3 % de casos en donde se realiza tratamiento solo paliativo o "sin tratamiento", lo que supone un gran número de pacientes, y que hace verosímil el razonamiento anterior.

LOCALIZACIÓN

La relativa frecuencia de diagnóstico de la localización tumoral, como vías biliares SAI (29% en nuestro estudio), creemos que se debe a que en numerosos casos, en el momento del diagnóstico, se encuentra tan avanzada la enfermedad que no se puede localizar el origen del tumor, y tan solo se puede determinar la pertenencia al sistema biliar, o bien el clínico no ha hecho constar el lugar de la localización tumoral y tan solo se reseña la pertenencia a las vías biliares.

Goodman MT et al³³³ afirman que en poblaciones de hispanos y en los oriundos de las islas asiáticas y del pacífico, en ambos sexos presentan mayor incidencia de cáncer de vías biliares y de ampolla de Váter que en otras localizaciones; en nuestro caso es también la localización en la ampolla, la más usual (32,3%).

Por su parte DE VITTA et al ³³⁴ encuentran un 67% en localización extra hepática (proximal), en nuestro caso sumariamos la localización SAI (29%) y la vía biliar extrahepática (31,1%) y veríamos que la frecuencia es muy similar (60,1%); en lo que hace referencia a la localización en la ampolla encuentran un 27% vs 32,3% en nuestro caso. Por su parte Yusoff AR et al ³⁰² encuentran en su serie (de 69 pacientes), una distribución en la localización muy similar a la nuestra (55% de vía extrahepática) ocurriendo lo mismo que en el caso anterior.

Khan SA et al ³²³, afirma que el 50-60% de todos los carcinomas de las vías biliares se encuentran en situación extrahepática perihiliar, y que el 20-25% son tumores distales extrahepáticos. Igualmente afirma House MG et al ³³⁵ que el 60% de los colangiocarcinomas son perihiliares y el 25% de vías biliares extrahepáticas distales. Yusoff et al ³⁰², determinan que el 55% de los colangiocarcinomas son perihiliares y el 28% de vías extrahepáticas distales. Coincidimos igualmente con 60,1% de localización extrahepática y 32,3% de ampulares o distales.

Jarnagin WR et al ³³⁶, también afirman que la localización hilar o perihiliar (Klatskin) representa más del 50% de todas las localizaciones.

No obstante, encontramos la siguiente dificultad para comparar las distintas localizaciones según los distintos autores:

Las 4 localizaciones que manejamos son las determinadas por el Registro de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos del Cáncer de la Comunidad de Madrid ²⁸⁴, y son: 1.- Vías biliares extra-hepáticas

- 2.- Ampolla de Váter
- 3.- Sitios contiguos
- 4.- Vías biliares SAI

En muchas de las distintas publicaciones no se usa dicho reparto de la "localización".

La existencia de cáncer en algunas de esas localizaciones presenta una diferente importancia en las distintas zonas geográficas, por la distinta persistencia de los factores de riesgo prevalentes.

El cáncer de vías biliares es difícil de diagnosticar y su clasificación topográfica en muchos estudios está mezclada.

En la guía Mexicana ³²⁹ usan la terminología de: hiliar, perihiliar, distal y difuso, si bien otros autores como Hammil ChW ³²⁹ (2008), la clasifican en: proximal (hiliar) y distal.

El cáncer de la Ampolla de Váter, en muchos estudios se clasifica como "Duodenal", o a veces se clasifica como cáncer de vía biliar no especificado, otras veces como cáncer de páncreas mal clasificado, compartiendo el pobre pronóstico, y en otros casos simplemente resulta imposible de conocer su entidad ³⁰³.

Randi G, Malvezzi M, et al ³³⁷, no usan en su clasificación el epígrafe de "sitios contiguos", y encuentran en los países del Norte de Europa, como Suecia, Finlandia, Dinamarca, Escocia, y Reino Unido una incidencia similar en las distintas localizaciones como Vías biliares extrahepáticas con 0,4 / 100.000 hab/año (que varía desde 0,8 en la mayoría, hasta 1 en Noruega , en igual proporción en hombres que en mujeres) y en la ampolla de Váter con 0,4/ 100.000 hab/año (que varía desde 0,6 en Noruega hasta 0,8 en Dinamarca, en igual proporción en hombres que en mujeres), con mucha menor incidencia en la localización "sitios no especificados" , pero con igual proporción entre mujeres y hombres (H/M = 1), que equivaldría a la localización de nuestro trabajo "vías biliares SAI"; que en nuestro caso con menor incidencia, que supone un 29% de todas las localizaciones.

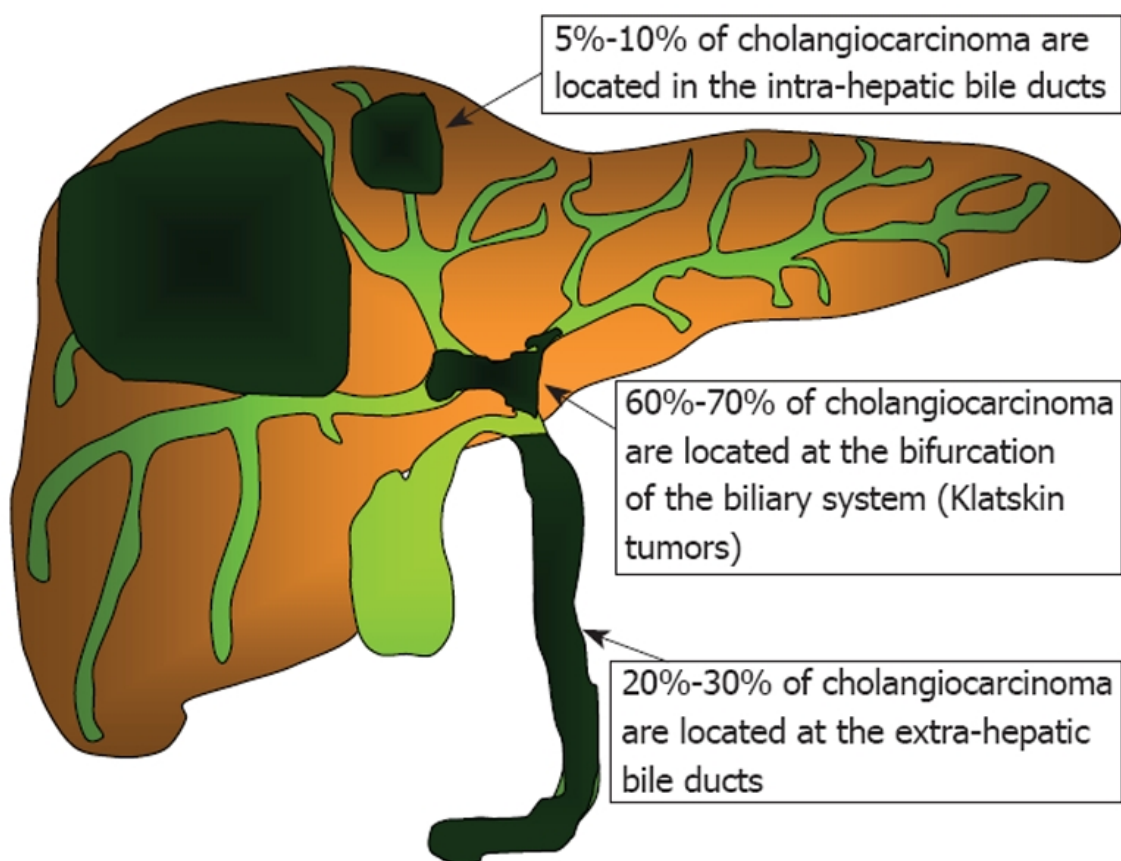


Figura 15. Anatomía y localización tumoral en vías biliares. World J. Gastroenterol. 2009,Sept 14; 15 (34): 4240-4262.

EXTENSIÓN TUMORAL

Hemos seguido lo publicado por Ries LAG et al ³³⁸ en el estudio de extensión, así valoramos los siguientes datos:

EXTENSIÓN	National Cancer Institute SEER .1988-2001 %	NOSOTROS %	Vern-Gross 2010
Localizado	30	50	28
Regional	26	28,8	72
Diseminado	24,6	19,6	0
Desconocido	19,4	1,6	0

Encontramos unas marcadas diferencias a nuestro favor en las situaciones de localizado y regional, tanto en SEER, como en la publicación de Vern-Gross ³³⁹, igualmente las diferencias se muestran en la situación de diseminado a favor del SEER y en desconocido; queremos hacer una reflexión llegados a este punto en el sentido de ver que nuestro registro de tumores tiene una calidad muy aceptable, ya que hemos mejorado en el diagnóstico la frecuencia de tumores con extensión "Local" y "Regional", y hemos disminuido el porcentaje de "Desconocidos" en relación al prestigioso organismo SEER.

Globalmente se encuentra que más del 70% de pacientes en el momento del diagnóstico presentan extensión local, afectación de ganglios linfáticos o afectación neoplasica a distancia ³⁴⁰.

TNM

Si bien es cierto que hemos seguido esta clasificación, y a la que volveremos más adelante, queremos hacer una reflexión sobre la clasificación TNM aplicada a nuestra serie. En nuestro estudio encontramos que en el 72,8% no se han registrado dicha clasificación, y constan como perdidos por el sistema.

En el trabajo de Fernandez-Ruiz M, et al ³⁰⁸ encuentra un 22% de casos con clasificación TNM desconocida.

En nuestro trabajo hallamos un T1 de 13,9%; un T2 de 38,6%; un T3 de 22,8% ; un T4 de 25,7% mientras que Fernández-Ruiz lo hace de T1 de 8,8%; T2 de 19%; T3 de 36,7%; y un T4 del 13,2%, respectivamente.

Salvo el numeroso porcentaje de casos con clasificación del TNM no recogida, en el que aún sin coincidir, en ambas investigaciones se encuentran muchos, no se armonizan en los distintos porcentajes posiblemente porque en la aplicación de dicha clasificación no se han puesto mucho cuidado en todos los trabajos, siendo poco comparable y poco valorable en la mayoría de publicaciones.

Greene FI et al ³⁴¹ piensa que éste sistema de clasificación no es un buen predictor de supervivencia global ni de resecabilidad, por lo que en muchos estudios no se utiliza; igualmente comenta García Alfonso P et al ³³⁰.

TRATAMIENTO

Hemos de tener en cuenta que la mayoría de los autores como Brunner TB, et al ³⁴² consideran que el 80-90% de los pacientes presentan una enfermedad en estado "irresecable" en el momento del diagnóstico e incluso en los casos en los que el tratamiento quirúrgico bien indicado es posible, la tasa de recaída es tan alta como 60-75%.

Skipwort JRA et al ³⁰⁵ afirma que el tratamiento quirúrgico es el único potencialmente curativo, pero tan solo es adecuado en el 13-35% de los casos.

Saxena A et al ³⁴³, publica que tras ser evaluados 85 pacientes con carcinoma de vías biliares hiliar (extrahepático proximal), encontraron tan solo 42 pacientes (49,4%) aptos para un tratamiento quirúrgico con intención curativa.

Schiffman SC et al ³⁴⁴, realizan un estudio sobre 130 pacientes con carcinoma de vías biliares extrahepático perihiliar, en donde se realiza tratamiento quirúrgico con intención curativa en 79 (61%), y no se realiza tratamiento quirúrgico, optándose por quimioterapia y/o radioterapia a 51 pacientes, lo que supone el 49%.

Chauhan A et al ³⁴⁵, afirman que en el carcinoma de vías biliares extrahepático (hiliar) más del 50% de los pacientes no son candidatos al tratamiento quirúrgico por presentar enfermedad avanzada; todo esto supone un drama pues Kondo et al ³⁴⁶, subrayan que la única opción terapéutica es la quirúrgica en cánceres biliares.

House MG et al ³³⁵, publica que la tasa de resecabilidad en el carcinoma biliar extrahepático es de 40-60%; y coincide con Yeo CJ. et al ³⁴⁷.

Yusoff et al 302, afirman que tras el estudio preoperatorio adecuado encuentran un 43% de pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico de resección con intención curativa, que se convierten en el 32% después de la exploración con laparotomía, en la que se iba a acometer la cirugía.

En nuestro caso coincidimos con Saxena et al (49,4%), y con Chauhan et al (49%), con House et al, con Yeo et al, (40-60%), con Yusoff (43%), entre otros, pues nuestro grupo de pacientes tratados solo con cirugía se encuentra en el 45,8%, de forma global en todas las localizaciones.

Referente a otros tipos de tratamiento, las distintas publicaciones hacen mención de forma distinta a dichos tratamientos, así Yusoff et al 302, refieren que el 6% de los pacientes reciben solo quimioterapia; esto es, "un tratamiento no quirúrgico", coincidiendo con nosotros que encontramos en esa situación al 5%.

Puede comprobarse como no hemos discutido el apartado de tratamientos paliativos, lo que ha obedecido al hecho de no comentarse en ninguna publicación este hecho, pero naturalmente cuando se dice que el tumor era "irreseccable", no es ilógico pensar que alguna actitud terapéutica se habrá adoptado con ese paciente, en cuyo caso la intención habría sido paliativa. Algunos autores como House et al 335, publica en las Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica que entre un 40 y un 60% de los colangiocarcinomas extrahepáticos son prácticamente irreseccables; por otra parte, el mismo autor nos dice que se han adoptado terapia paliativas, unas veces médicas, otras quirúrgicas, en ocasiones endoscópicas, pero en ningún momento explica ni número ni comenta si han sido sólo tratamientos paliativos.

Randi et al 337, publica que se indicó un tratamiento paliativo en el 68% de los pacientes que no recibieron cirugía y de éstos un 66% habla de drenaje por endoscopia; en nuestro caso hemos tenido un 38,4% de tratamientos paliativos, no obstante estos datos los valoramos con cierta cautela, por dos razones. La primera por el número de su serie (69 pacientes) y la segunda por lo poco definida actitud terapéutica de los paliativos a que hace referencia.

DEMORA

En nuestro estudio encontramos que el 75,1% de los pacientes han sufrido una demora en el tratamiento de menos de 40 días, y que el 22,2% de los pacientes han sufrido una demora de 40 o más días.

El cáncer de vías biliares extrahepático es un tumor porcentualmente poco frecuente entre el resto de los distintos asentamientos del cáncer, y nos ha sido imposible encontrar autores que publiquen tiempos, ni porcentajes de demora en el tratamiento de éste tipo de cáncer. Por lo tanto nos vamos a referir al estudio de la demora bien global de todos los tipos de cáncer, o bien a otros tipos de cáncer como hace Bernal Pérez et al ³⁴⁸ , que refiere para el cáncer de páncreas una media de 20 días (7-44); Almadana Pacheco V et al ³⁴⁹ , se refiere al cáncer de pulmón en un área de Sevilla y encuentra un media de 46,16 días (34-51).

Al compararnos con otros autores que han abordado otras neoplasias con la misma metodología y procedentes también de la Comunidad de Madrid, comprobamos que salvo en los tumores del sistema nervioso central en niños, en que Espinosa Urbina J ³⁵⁰ , encuentra que el 80% de los enfermos reciben tratamiento antes de los 40 días; la demora de 40 o más días, en nuestra serie ha sido menor que en el cáncer de ovario 65% de Lopez Figueras A ³⁵¹; melanoma maligno 62% de Garcia Macarrón ³⁵² ; vejiga 38% de Cabrera Cabrera ³⁵³ ; mama 29% de García Rosado ³⁵⁴ ; cuello uterino 60% de Fernandez Huertas ³⁵⁵ ; esofago 50% de Romera Garrido ³⁵⁶ e hígado 64% de Cancela Rivas ³⁵⁷ , y también en cáncer de labio de Dominguez Gordillo ²⁸⁷ , y linfoma no Hodgkiniano de Rodriguez Arrevola ³⁵⁸ .

Amén de la diligencia de los facultativos implicados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de vías biliares extrahepáticas, debemos decir que la sintomatología mayoritaria de estos tumores es la ictericia y resulta lo suficientemente expresiva para poner en funcionamiento una estructura adecuada para su estudio, dando lugar, en nuestro caso, a una demora de tratamiento de menos de 40 días en el 75,1% de los casos.

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

El concepto de "Tumor primario múltiple", no es nuevo, en 1889 Billoth³⁵⁹ documentó varios casos de pacientes con tumores malignos en distintas localizaciones calificándolo como una rareza; Warren y Gates³⁶⁰, en 1932, propusieron los criterios de clasificación y seguimiento; Peller S³⁶¹, hace mención en 1941 del concepto de "Tumores múltiples metacrónicos"; en las revistas científicas se hace frecuente su referencia como Werthamer S³⁶² en 1961, Thomas GW³⁶³ en 1964, y Möertel³⁶⁴, que en 1966 publicó un estudio sobre 37.580 casos encontrando tumores primarios múltiples en el 10,6% de los exámenes de autopsias, y un 4,6% en los casos quirúrgicos.

Todos éstos estudios comienzan a hacer notar la importancia del diagnóstico, seguimiento, prevención y tratamiento de los distintos "Tumores primarios múltiples", pues en muchos casos en los que el primer tumor es tratado, incluso con éxito, son éstos otros tumores primarios los que se encargan de ensombrecer el pronóstico de los pacientes que los sufren, reduciendo la supervivencia, según Álvarez Marcos³⁶⁵. Ya Thoma³⁶³, hace mención de que en el 70% de los pacientes con tumores primarios múltiples, éste 2º tumor es la causa de muerte en el 71%, sin encontrar responsabilidad en la autopsia del tumor primitivo, lo que nos obliga a mantener la vigilancia permanente de los pacientes con cáncer en espera de un posible 2º tumor primario múltiple hasta el final de su vida, aunque estén aparentemente curados.

En nuestro estudio hemos hallado un porcentaje de un 4,8% de tumores primarios múltiples, que se encuentran dentro del rango que publica Roffo³⁶⁶ en 2008 y que presenta una incidencia variable entre el 4% y el 12% de los pacientes oncológicos en general.

Se han obtenido distintos porcentajes de tumores primarios múltiples según el origen del tumor primitivo, así las mujeres que padecen tumor de cuello uterino asocian en un 4,4% un cáncer de pulmón. En los pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello la aparición de tumores primarios múltiples se

expresa en el 11%, siendo la cavidad oral, la laringe hipofaringe y pulmón donde más casos se van a encontrar.

La aparición de tumores primarios múltiples en el cáncer de vías biliares, se produce frecuentemente en el aparato digestivo, no constando en el registro manejado la localización de éstos tumores primarios múltiples. No es el cáncer de vías biliares un tumor de pacientes jóvenes (Edad media= 70 años), por lo que sería menos frecuente la aparición de tumores primarios múltiples que en otra estirpe tumoral; pues Tan ³⁶⁷ , afirma que la aparición de los tumores primarios múltiples, se tiende a dar entre pacientes jóvenes que han sobrevivido al menos 5 años al tratamiento de su primer tumor, con tendencia a incrementar su aparición en el futuro.

En el cáncer de vesícula biliar en organismo SEER ³⁶⁸ relata la existencia de tumores primarios múltiples en el 3,4% en 15 años de seguimiento.

Otro tema a tener en cuenta sería, la existencia de cáncer de vías biliares extrahepáticas, como segundo tumor en pacientes en los que previamente hayan padecido otro tipo de cáncer orgánico, como refiere Schoenthaler ³⁰⁴ , que ha encontrado cáncer de vías biliares extrahepáticas en el 12,6% de un grupo de pacientes que habían padecido cáncer de vejiga, cáncer de mama, linfomas, y cáncer de cabeza y cuello.

Todo el concepto de tumores primarios múltiples, sugieren una influencia de la genética, epigenética y sus posibles alteraciones, que pueden constituir una autentica responsabilidad en la carcinogénesis y el posterior desarrollo del cáncer bien primario o bien primario múltiple.

EDAD Y SEXO

Como hemos reflejado en distintos apartados, el cáncer de vías biliares extrahepático es un tipo de tumor que afecta preferentemente a personas mayores (edad media 70 años), tanto a hombres, como a mujeres. Sin embargo si clasificamos los pacientes, mayores de por si, en dos grupos de edades menor de 65 años y igual o mayor de 65 años, comprobamos que en el grupo de pacientes

"más jóvenes" (menos de 65 años) está formado porcentualmente con más número de hombres y en el grupo de más edad (igual o mayor de 65 años) está formado con mayor porcentaje por mujeres. Coincidimos con Schoenthaler et al ³⁰⁴, en que es algo más frecuente en hombres con razón de 1,5/1 , y nosotros con 1,07/1 y en cambio, nosotros encontramos una edad media algo mayor con 70 años frente a los 63 del autor americano.

Skipworth et al ³⁰⁵ , encuentra que el 60% de todos los pacientes con cáncer de vías biliares extrahepáticas se trata de hombres con 70 años; si bien coincidimos con la edad y la mayor frecuencia de hombres, nuestra proporción de hombres es algo menor tan solo del 52%, bastante similar, no obstante.

Nuestra proporción de hombres es idéntica a la que relaciona Key and Meisner ³⁶⁹ de 52%.

De Vita et al ³⁷⁰ , afirma que el cáncer de vías biliares extrahepático es un tipo de tumor de pacientes añosos, y que se incrementa con la edad teniendo la mayoría de los pacientes más de 65 años, y presentando una ligera preponderancia los hombres de más de 70 años, describiéndose un pico de frecuencia en la octava década. En nuestro caso coincidimos plenamente con el autor, haciendo la salvedad de que el pico de frecuencia nosotros lo encontramos, con gran importancia en las mujeres, y también en la octava década.

En la publicación Cancer Facts 2009 ²⁹², hacen mención de una incidencia de un 44% de hombres en el cáncer de vesícula y vías biliares extrahepáticas de forma global, proporcionando un sesgo a favor de las mujeres ya que, es conocida la mayor incidencia de neoplasia de vesícula entre las mujeres, y consideran de forma conjunta éste tipo de cáncer y el de las vías biliares extrahepáticas propiamente dichas.

EDAD E HISTOLOGÍA

En todas la publicaciones se hace mención de que el tipo histológico más frecuente, de forma casi exclusiva, es el adenocarcinoma, por lo tanto en ambos grupos de edad el tipo histológico predominante es adenocarcinoma,

concepto con el que coincidimos con todos los autores consultados 321,322,323,324,325,326,327,328,329,330,331,332.

Solo encontramos como dato de relevancia, el que en el grupo de pacientes menores de 65 años el porcentaje de "Tumor maligno sin confirmación histológica" es de 8,1%; y en el grupo de mayores de 65 años supone un 24,4%. En éste caso encontramos en nuestra serie mejor evidencia de diagnóstico histológico que Fernández Ruiz et al ³⁰⁸, pues éste autor revela que en su serie de 68 pacientes, aunque sin atender a grupos de edad, el porcentaje de pacientes con tumor sin confirmación diagnóstica es del 45,6%.

Como la trascendencia diagnóstica de un tumor maligno de las vías biliares es tanta, y un importante porcentaje de pacientes con biopsias negativas sufren de colangiocarcinoma, y además el tratamiento quirúrgico es el más efectivo, se han encontrado que de los pacientes intervenidos quirúrgicamente con gestos quirúrgicos importantes el 15% al final, han resultado padecer una enfermedad benigna, y son los mayores de 65 años los más afectados por éste problema, según van Gulik et al ³⁷¹.

Los colangiocarcinomas (como histología) se asocian con más frecuencia entre el grupo de edad de los de 65 y más años, en este mismo sentido se expresa Bartlett ³⁷⁰.

La mala situación del paciente y avanzado estado tumoral, cuando se diagnostica un tumor de éstas características, hace que en un porcentaje del 24,4% en pacientes de más de 65 años, no se llegue a realizar una actitud diagnóstica histológica, constituyendo el grupo de "tumor maligno sin confirmación histológica", representando en el total de pacientes atendidos el 19% éste grupo de "sin confirmación histológica".

Como decimos, el porcentaje de pacientes con tumor maligno sin confirmación histológica es mayor en el grupo de pacientes mayores de 65 años (24,4%). Una vez más encontramos el cáncer de vías biliares extra-hepáticas un tumor de preferencia por las personas mayores de 65 años en nuestra serie.

Como hemos relatado en el apartado "histología", la histología con mayor porcentaje de pacientes es el Adenocarcinoma/Colangiocarcinoma con 77%; siendo mucho más significativo, si cabe en el grupo de edad de menos de 65 años con un 85,5 % conservándose estadísticamente significativo, éste dato ($p < 0,0005$).

EDAD Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN

No se lleva a cabo por los motivos ya descritos de constar un 78,6% de casos no determinados o desconocidos de grado de diferenciación.

EDAD Y LOCALIZACIÓN

En nuestro estudio no encontramos diferencias en la edad media entre todas las localizaciones, que se encuentra en 70 años.

Nosotros, encontramos mayor incidencia en la localización "Ampolla de Váter" en el grupo de pacientes de menos de 65 años representando un 37% frente a un 29,9% en el grupo de mayores, lo que nos indica una preferencia, en ésta localización a presentarse, porcentualmente importante, en pacientes más jóvenes (menores de 65 años), coincidiendo con Choi SB, et al ³⁷², que publica un estudio sobre cáncer de la Ampolla de Váter con una media de edad de 61 años (34-83 años).

También coincidimos con Lazaryan A et al ³⁷³, que en su publicación sobre un grupo de pacientes de Tampa (USA), describe una edad media de 72 años (36-88) de enfermos con localización de cáncer de Ampolla de Váter.

No coincidimos con la edad, que para los pacientes con cáncer en la Ampolla de Váter seleccionados para dos tipos de tratamiento quirúrgico, publica Oliveira Albagli R, et al ³⁷⁴, que refiere una edad de éstos dos grupos de 57 y 59 años respectivamente, edad media algo menor que la nuestra, pero que también indica la inclinación de padecer cáncer en la Ampolla de Váter, de pacientes con edad más joven, si bien éstos grupos de pacientes se encontrarían, como en nuestra serie, en el grupo de menores de 65 años también.

Kawaguchi T et al ³⁷⁵ , publica una edad media de 65,6 años en su serie sobre invasión vascular del adenocarcinoma ampular.

En nuestra serie, la localización "vías biliares extrahepáticas" y las "vías biliares SAI", pueden ser consideradas, a semejanza de otros autores, como "cáncer de vías biliares hiliares" o perihiliares (Klatskin), en ambas localizaciones encontramos una edad media de 70 años, que resulta algo mayor a la que publica en su estudio sobre tratamiento quirúrgico Nuzzo G et al ³⁷⁶ , que trata a pacientes de 64 años de media. No coincidimos en éste caso con Papoulas M et al ³⁷⁷ , que en el grupo que trata con cirugía refiere tan solo una media de 49 años, si bien el abanico de edad se distribuye entre 24 y 72 años.

En la misma localización coincidimos con Schiffman SC et al ³⁷⁸ que estudia dos grupos con distintas variedades de tratamiento con edades medias de 69 y 67 años; en éste autor denomina ésta localización como "perihiliar".

Y coincidimos exactamente con Brunner TB et al ³⁷⁹ , que valora las distintas opciones terapéuticas en pacientes con "cáncer de vías biliares extrahepáticas" con edad media de 70 años.

Resumiendo, podemos encontrar distintas publicaciones que hacen referencia a series de pacientes con cáncer de vías biliares extrahepáticas, y de la ampolla de Váter, y que, según distintas circunstancias, su edad media puede estar, más o menos, en el entorno de 70 años, como en nuestra serie; pero si algún o algunos autores publican otras cifras de edad media, no significa que coincidamos o no con ellos, sino que en un tipo de tumor muy escaso, en relación a los demás tipos de tumores, el grupo de pacientes a los que hacen referencia, han presentado una u otra edad media; siempre veremos que se trata globalmente de un tumor de personas mayores, y en la localización de la ampolla de Váter, de personas con menos años, en general. En países con alta incidencia, cualquier localización va a ofrecer pacientes con menor edad, que en países con incidencia media o baja.

EDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL

A pesar de la diferencia, en números absolutos, existentes entre ambos grupos etarios y la extensión localizada, el test de la suma de las diferencias cuadráticas relativas, despeja nuestras posibles dudas, al decirnos que estas diferencias son debidas al azar ($p>0,05$), no existiendo relación encontrada entre la edad y la posible extensión tumoral, ésta misma aseveración la encontramos en muchos de los autores consultados ^{300,312,324,335}

EDAD Y TRATAMIENTOS

En la tabla 14 (Resultados edad y tratamientos agrupados) podemos objetivar que el porcentaje de pacientes tratados solo con "cirugía" es el mayor de todos, siendo especialmente elevado en el grupo de pacientes de menos de 65 años, con un 55,6%.

También podemos destacar el elevado número de pacientes tratados con "tratamientos paliativos" en especial en el grupo de edad de mayores de 65 años, con un 48%. Con menor importancia numérica encontramos los pacientes tratados con cirugía y otros tratamientos, en especial en el grupo de edad de menos de 65 años, con un 21,8%.

Parece lógico, que al encontrarse con más frecuencia el cáncer de vías biliares extrahepáticas entre los de 65 y más años, que sea en este grupo etario en el que se indiquen más los tratamientos paliativos con un 48% y 18,5% para los menores de 65 años, no debiéndose las diferencias al azar ($p<0,0001$).

El grupo de pacientes con más años (65 y más) son los que acumulan mayor comorbilidad, por tanto no resulta extraño que sea en ése grupo, donde más tratamientos paliativos se encuentre.

Brunner TB et al ³⁷⁹, comenta en su publicación que éste tipo de tumor es irresecable en el 80-90% de los casos en el momento del diagnóstico, y que en el 50 % usan quimioterapia y radioterapia "adyuvante" en pacientes de más de 70

años, pero que no logran prolongar la supervivencia, considerándose ,de ésta forma, un tratamiento paliativo en pacientes de más de 70 años, haciendo coincidir con nuestros datos que en el grupo etario de 65 y más años el 48,1% de los tratamientos son "paliativos".

En general los pacientes más jóvenes se suelen tratar con cirugía, en nuestra serie el 55,6% del grupo etario de menos de 65 años, que coincide con el concepto defendido por Jin-Young Jang et al ³⁸⁰ , que trata con cirugía el 53,5% de los pacientes y en éste grupo publica una edad media de 58 años (menor de 65 años).

EDAD Y DEMORA

Las diferencias encontradas han sido mínimas, además sin significación estadística, por lo que no se puede pensar en ningún momento que haya influido la edad en la demora para aplicar cualquier tipo de tratamiento.

EDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

No encontramos relación entre los grupos de edad y la existencia de tumores primarios múltiples, ($p>0,05$) en nuestra serie, no hemos encontrado referencia bibliográfica alguna en relación a éste estudio.

SEXO E HISTOLOGÍA

Vern-Gross T et al³³⁹, encuentran una mayor frecuencia de colangiocarcinoma extrahepático entre las mujeres, en nuestra serie hemos agrupado el diagnóstico histológico de colangiocarcinoma con el de adenocarcinoma, y en éste caso encontramos algo más frecuente en los hombres.

Coincidimos con Burgos San Juan ³⁰⁹ , que también publica cifras "ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres" en una proporción 1,3/1, como en nuestro caso 1,3/1 con predominio de hombres.

Igualmente coincidimos con Zografos GN et al ³⁸¹ , quien en el 90% encuentra clasificación histológica de adenocarcinoma con un pico de edad de 70 años y con una ligeramente más alta incidencia en los hombres.

De la misma manera coincidimos con Khan SA et al ³⁰⁰ , que también relata una ligera predominancia numérica en los hombres.

En cuanto a la histología "Tumor maligno sin confirmación histológica", no hemos encontrado referencias; en nuestro caso la frecuencia en las mujeres duplica la de los hombres; ni tampoco en "Carcinoma SAI", por tanto nuestros datos aportan información original, que pensamos ofrece una visión no publicada, pero altamente frecuente.

SEXO Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN

Como en nuestra serie no consta en el 78,6% de los pacientes el grado de diferenciación, no podemos valorarlo ni compararlo con otros autores.

SEXO Y LOCALIZACIÓN

En nuestra serie, encontramos mayor frecuencia de los hombres en la localización "ampolla de Váter" (63%) y coincidimos con Albarracín Marín-Blázquez ³⁸² , que también publica algo mayor la frecuencia en el hombre en dicha localización, como también lo hace Lazaryan A et al ³⁷³ con un 58% de hombres, en su estudio sobre 72 pacientes con adenocarcinoma situado en la ampolla de Váter, a los que se les realiza tratamiento quirúrgico, encontrando una edad media de 72 años y una distribución de 58% hombres y 42% mujeres . También coincidimos con Albores-Saavedra J et al ³⁸³ , que en su estudio encuentra más frecuente ésta localización en hombres.

En relación a la localización y el sexo, nosotros apreciamos que en la "Ampolla de Váter" es más frecuente en hombres, con una razón de 0,42, (mujeres/hombres) y coincidimos con los datos de Italia de 0,40 publicados por Randi et al ³³⁷ .

En la localización "Vías biliares extrahepáticas", en nuestra serie encontramos una 49,6% de hombres, frente a un 50,4% de mujeres, sin diferencias estadísticamente significativas, igualmente sin significación estadística no coincidimos con Nuzzo G et al ³⁷⁶, que publica un 56,8% de hombres y 43,2% de mujeres en su estudio sobre colangiocarcinoma hiliar; así mismo en las vías biliares extrahepáticas la proporción es equiparable con una razón de 1, coincidiendo con las cifras publicadas por Randi para Alemania y Noruega, Serbia y China, en la proporción mujer/hombre pero no en la incidencia, que los chinos tienen mucho mayor.

Y en las vías biliares SAI, nosotros observamos mayor proporción en mujeres con una relación de 1,4, con proporción similar de 1,5 en Alemania y Colombia teniendo en cuenta que el número de casos es similar con los alemanes y en Colombia tienen mayor incidencia, aunque mantienen igual proporción mujer/hombre.

Tanto en la localización "Vías biliares SAI" como en "Sitios contiguos", también hallamos nosotros algo más frecuente entre las mujeres, pero no podemos compararnos con ningún otro autor, al no referir dicha clasificación en sus localizaciones en los trabajos publicados y consultados.

SEXO Y EXTENSIÓN TUMORAL

Al comparar nuestros datos con Cancela Rivas ³⁵⁷, que hace un estudio similar con el cáncer hepático, llama la atención que en su estudio en todas las distintas extensiones, hay mayor porcentaje de hombres, y en el cáncer de vías biliares extrahepático nosotros encontramos también mayor porcentaje de hombres en los grados "localizado" y "regional", pero no así en el "diseminado", ni en el "desconocido", que hayamos algo mayor frecuencia entre las mujeres. En nuestro caso la distribución, en general entre ambos sexos está más equilibrada e igualada. Las mujeres de nuestra serie suelen presentar más extendido el tumor y también, es en ellas en donde más casos hay sin saber el grado de extensión. Por eso podemos afirmar que las mujeres, como nos preguntábamos en el apartado de

resultados, que según nuestros datos, se diagnostican proporcionalmente, en estadios más avanzados y por eso se operan menos y se palian más.

Tabla 76. Extensión y sexo en el cáncer hepático y de vías biliares

	Cáncer Hepático ³⁵⁷		Nosotros: Cáncer V. Biliares Extrahepático	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
LOCALIZADO	73,6%	26,4%	51,5%	48,5%
REGIONAL	77,0%	23%	55,9%	44,1%
DISEMINADO	72,6%	27,4%	43,2%	56,8%
DESCONOCIDOS	78,0%	22%	33,3%%	66,7%
TOTALES	74%	26%	51,8%	48,2%

En las grandes series de los organismos internacionales como SEER, o GLOBOCAN, el cáncer de vías biliares extrahepático no está estudiado de manera diferencial, siendo la mayor parte de las veces incluido dentro de las cifras de "hígado y vías biliares", por lo que dificulta su estudio independiente.

SEXO Y TRATAMIENTOS

Si estudiamos la relación entre el sexo y los distintos tratamientos, en nuestra serie encontramos que el tratamiento de "solo cirugía" se aplica con mayor frecuencia en hombres que en mujeres en una proporción 1,4/1, coincidiendo prácticamente con Schoenthaler et al ³⁰⁴, en su publicación sobre carcinoma de vías biliares extrahepáticas, que refiere tratar a los hombres de su grupo con "solo cirugía" en una razón de 1,3/1.

Cancela Rivas ³⁵⁷, en su estudio sobre el cáncer hepático, encuentra mayor proporción de tratamiento "solo cirugía" en hombres, como nosotros; pero es que en el tratamiento "solo paliativos", también encuentra mayor proporción en hombres 73,4%, frente a mujeres con solo 26,6%, discrepando nosotros, que hayamos un significativo mayor uso del tratamiento "solo paliativos" en las mujeres. En ese sentido queremos llamar la atención en que la autora tiene un 15% de tratamientos desconocidos, y que en nuestra serie todos los pacientes

presentan un tratamiento aplicado conocido, con lo que creemos que la distribución en los distintos posibles tratamientos tiene mayor exactitud en nuestro estudio.

En relación con otros tipos de tratamiento, coincidimos con Schoenthaler ³⁰⁴ , y con Cancela Rivas ³⁵⁷ , en encontrar mayor proporción de hombres que en mujeres.

SEXO Y DEMORA

En nuestra serie no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos y la demora en el tratamiento, coincidiendo con Cancela Rivas ³⁵⁷ , que tampoco encuentra diferencias en relación con el sexo, del tiempo de demora en el tratamiento.

SEXO Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la existencia de tumor primario múltiple y el sexo de los pacientes ($p > 0,05$), aunque percibimos mayor número de mujeres con tumores primarios múltiples que hombres , coincidiendo con Cancela Rivas ³⁵⁷ , que tampoco describe diferencias estadísticamente significativas; aunque en su caso, el número de hombres con éstos segundos tumores, es mayor que el de mujeres contrariamente a lo que tenemos en nuestra serie.

HISTOLOGÍA Y GRADOS DE DIFERENCIACIÓN

En nuestra serie ya hemos comentado que en el 78,6% de los casos no se ha reseñado en grado de diferenciación, por tanto no vamos a llevar a cabo discusión en éste apartado.

HISTOLOGÍA Y LOCALIZACIÓN

En todas la publicaciones hacen mención que más del 90% de los tipos histológicos son de Adenocarcinoma, por tanto en todas la localizaciones, de

manera casi total la histología con significación estadística es el adenocarcinoma, tanto en nuestra serie como en la de Schoenthaler et al ³⁰⁴, García Alfonso et al ³³⁰, y otros.

En nuestra serie encontramos en la localización “ampolla de Váter” un 93,4% de adenocarcinoma-colangiocarcinoma, que si le añadimos 5,8% de “carcinoma SAI” constituye el 99,1%, de ésta estirpe histológica, coincidiendo con Lazaryan et al ³⁷³, que refieren para ésta localización casi la totalidad son adenocarcinomas. Así también lo constata Oliveira Albagli R. et al ³⁷⁴ , en su estudio sobre tratamiento quirúrgico de 50 pacientes con cáncer de la ampolla de Váter que la totalidad se tratan de “adenocarcinomas”. Si hacemos un conjunto de los tipos histológicos “adenocarcinoma-colangiocarcinoma “ y “carcinoma SAI”, que ya hemos comentado se trata de una estirpe histológica de carcinoma sin especificar, nos permite definir como “adeno -carcinoma” al 99,1% de los tumores de la ampolla de Váter de nuestra serie coincidiendo plenamente con ambos autores comentados.

Khan SA et al ³⁰⁰ , afirma que el 91% de los tumores del hilio hepático, también llamados hiliares, de Klatskin, o perihiliares son incorrectamente clasificados como colangiocarcinoma intrahepático.

En la histología "carcinoma SAI" no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre todas las localizaciones, en las distintas publicaciones manejadas no se usa éste tipo de clasificación histológica, por tanto no podemos compararnos en manera alguna.

Como los tumores malignos de la vía biliar extrahepática ocasionan una clara obstrucción en la misma y ostensible sintomatología, y en muchas ocasiones el diagnóstico se hace en avanzado estadio tumoral sin opción a tratamiento con intención curativa, no nos extraña encontrar tan alta cifra como el 19% de clasificación histológica "tumor maligno sin confirmación histológica". Este dato se nos antoja importante pues es lo suficientemente frecuente en la clínica para orientar un ominoso pronóstico. En nuestra serie se localiza en un 0,8% en la

ampolla de Váter, lo que nos indica la facilidad en ésta localización de obtener espécimen histológico que evite éste "diagnóstico".

En la histología "tumor maligno sin diagnóstico histológico" que corresponde a las localizaciones "vías biliares extrahepáticas" y "vías biliares SAI" juntas supone un 57,5%, dato con significación estadística ($p < 0,05$), y que revela la dificultad muy frecuente (en el 57,5%) de obtener muestra histológica, con la seguridad por otras técnicas y por la evolución de que se trata de un tumor maligno. En el cáncer hepático Cancela Rivas ³⁵⁷, no tiene "tumor maligno sin confirmación histológica". Este dato, pensamos que es original, al no encontrarlo en ninguna publicación consultada referido a las vías biliares extrahepáticas.

El "tumor maligno sin confirmación histológica" representa, en nuestra serie, un 14,3% en la localización "sitios contiguos", aunque representa un porcentaje considerable, no nos permitimos valorarlo por lo poco concreto de la localización "sitios contiguos", amén de no hallar referencia similar en la bibliografía consultada.

HISTOLOGÍA Y EXTENSIÓN TUMORAL

En nuestra serie, al igual que en todas las consultadas, el tipo histológico con predominancia es el adenocarcinoma, que encontramos en un 46% localizado y en 34,5% y 18,8% en estadio regional y diseminado respectivamente; son mejores resultados que los de Vern-Gross et al ³³⁹, que también afirma la mayoría adenocarcinomas y con solo un 28% de localizados, si bien agrupa las extensiones regional y diseminado en "una" que encuentra un 72% de pacientes.

En nuestro estudio de histología "tumor maligno sin confirmación histológica" que representa el 19% de todas los diagnósticos histológicos, el porcentaje de localizado es de un 64,8%; y de 11,3% y 23,9% de regional y diseminado respectivamente, extraña que sea tan alto en porcentaje de éste tipo de histología con imposibilidad de toma de biopsia para confirmar dicha histología, y conste como localizado tan alto porcentaje. Aunque ya Brunner TB et al ³⁷⁹, afirman que el 80-90% de los pacientes con adenocarcinoma de las vías biliares se

presentan como irresecables. Nuzzo G. et al³⁷⁶ , se sincera reconociendo que en el 45,5% de los casos de colangiocarcinoma hiliar, el estudio con citología o biopsia no logra confirmar la malignidad del tumor, al detectar que la sensibilidad de la citología por cepillado es de tan solo del 36,8%, y de la biopsia directa del 57,1%, con éstos datos concluye que el diagnóstico histológico preoperatorio no es imprescindible para valorar la indicación de la cirugía, justificando éstas cifras y la propia malignidad de éste tipo de tumor, que el 10-15% de los pacientes que son tratados con cirugía, las lesiones encontradas son benignas.

Van Gulik et al ³⁷¹ , afirman que en el 25-40% de los pacientes puede evitarse la laparoscopia para estadiaje , debido a que se han detectado por otros medios diagnósticos metástasis peritoneales o hepáticas, dichos pacientes podrían estar incluidos en un diagnóstico histológico de "tumor maligno sin confirmación histológica", y evaluarse como diseminados, como vemos en mayor proporción de diseminados que en nuestra serie, (23,9%) lo que aboga por un diagnóstico más precoz en nuestro país de éste maligno y traicionero tumor.

HISTOLOGÍA Y TNM

Haciendo la salvedad de que solo disponemos de 101 pacientes, en los que consta la clasificación TNM, y que se tiende a dejar en desuso dicha clasificación, por ser mal predictor de supervivencia y de resecabilidad según García Alfonso P et al ³³⁰, en nuestra serie la histología "adenocarcinoma/colangiocarcinoma" presenta un estadio 1º del 14,6%, y de los estadios 2º ; 3º; y 4º, respectivamente del 37,1% ; 25,8% ; y 22,5%, coincidiendo con Chauhan A ³⁴⁵ , y con Nuzzo G ³⁷⁶, en que el mayor porcentaje se encuentra en el grado 2º, con 78% para el primer autor y 56,3% para el segundo, también ambos autores refieren, contra nuestros datos, mayor porcentaje en el estadio 1º, si bien ambos estudios se hacen solo con tumores localizados en el hilio, y no como en nuestra serie que estudiamos todas las localizaciones.

Bonet Beltrán M et al ³⁸⁴ publican que los estadios 3+4 suponen el 78% de los casos, no coincidiendo pues en nuestra serie el 3+4 suponen tan solo 48,3%.

Refiriéndonos al tipo histológico "tumor maligno sin confirmación histológica", en nuestra serie encontramos un 54,5% de los casos con grado 4º, el más avanzado y que arrastra peor evolución y pronóstico, no hemos podido hallar referencia bibliográfica que pudiera compararse, valorando dichos datos con cautela, pero con originalidad .

HISTOLOGÍA Y TRATAMIENTO

En los grupos histológicos que manejamos en nuestro estudio, para mejor comparación hemos agrupado el tipo "adenocarcinoma/colangiocarcinoma" con el tipo "carcinoma SAI", porque ambos se tratan de " estirpe histológica carcinomas", y en todas las referencias bibliográficas consultadas concluyen en la responsabilidad de más del 90% de adenocarcinoma, (Skipworth JRA ³⁰⁵) (Burgos San Juan ³⁰⁹) y nuestra clasificación "carcinoma SAI", hace referencia a que se trata de un tipo histológico "carcinoma sin más especificidad", esto es, "carcinoma sin otro apellido".

Tabla 77. Histologías agrupadas para variedad de tratamientos.

Tipos histológicos	Solo Cirugía	Solo Paliativo	Cirugía+ otro Tº	Otro Tº	N.Total
"Carcinomas"	58,2%	24%	13,4%	4,4%	306
Tumor maligno sin confirmación Histol.	1,4 %	93%	2,8%	2,8%	72
Total	45,8%	38,4%	10,8%	5%	378

En nuestra serie encontramos que los "carcinomas" de las vías biliares extrahepáticas se tratan en el 58,2% solo con cirugía, estando de acuerdo con las cifras que publica Skipworth JRA ³⁰⁵, que encuentra apropiada la cirugía solo en el 13-55%.

Nickloes TA. et al ³⁸⁵ , asevera que el tratamiento quirúrgico en la mayoría de las series es del 40-60%, con el que también coincidimos.

Manzanera Díaz et al ³³¹ habla de tratamiento quirúrgico radical en el 26-80% ,tras consultar a distintos autores: Nakeeb A ³⁸⁶ , Madariaga J ³⁸⁷ ,

Magnuson T ³⁸⁸, Kanai M ³⁸⁹, Vogl T ³⁹⁰; nuestros resultados se encuentran en ese horquilla.

Fernández Ruiz ³⁹¹ publica en un análisis retrospectivo sobre 68 pacientes con colangiocarcinoma extrahepático, que el tratamiento quirúrgico se aplicó al 27,9% de los pacientes. Éste mismo autor revela haber aplicado tratamiento paliativo en el 66,2%, porcentaje mucho mayor al nuestro en el "carcinoma" de vías biliares.

Schoenthaler et al ³⁰⁴ en un estudio sobre 129 pacientes con "carcinoma" de vías biliares extrahepáticas en la Universidad de California, trata "solo con cirugía" al 48% de los pacientes y con "cirugía + otro tratamiento" al 52%, como vemos, presenta una distribución parecida a la nuestra (58,2% solo cirugía, y 41,8% cirugía + otros tratamientos + otro tratamiento + paliativo), ya que éste autor californiano, incluye todo lo que no sea "solo cirugía" en el apartado "cirugía + otro tratamiento, y otro tratamiento).

Jin-Young Jang et al ³⁸⁰, en su estudio sobre carcinoma de vías biliares extrahepáticas, excluyendo ampolla de Váter, realiza tratamiento "solo quirúrgico" en el 53,5% de un total de 282 pacientes, coincidiendo en el rango, con nuestra serie.

Nuestros resultados encontramos que se sitúan en el rango que los autores consultados publican, lo que nos habla del adecuado funcionamiento de la medicina española, y en éste caso madrileña, y del buen funcionamiento de nuestra base de datos.

Aljiffry M. et al ³⁹² refieren que en el 50% de los casos se limita a tratamiento "solo paliativo", pues en más del 75% de los casos presentan invasión perineural que confiere ominoso pronóstico, en los tumores malignos de las vías biliares extrahepáticas, en las que dicho autor adjudica a adenocarcinoma en el 95% de los casos, si tenemos en cuenta que éste autor denomina tratamiento paliativo todo lo que no sea tratamiento quirúrgico, su 50% se podría comparar con nuestro 41,8 % de tratamientos "no quirúrgico solo", volviendo a encontrar en rango nuestros datos.

Otros autores como Gómez F. et al ³⁹³ , se limitan a constatar que la mayoría de los tratamientos aplicados fueron paliativos.

En el conocimiento de que el tipo de cáncer a que nos estamos refiriendo, se trata de un tumor con alta agresividad y que en gran número de casos, cuando se llega al diagnóstico, su extensión lo hace inoperable, desistiéndose en muchos casos, ni tan siquiera a la toma de biopsias y al adecuado diagnóstico histológico, nos llama la atención, la escasa referencia encontrada a lo que denominamos "tumor maligno sin confirmación histológica", y que en nuestra serie se trata en un 93% con el tratamiento "solo paliativos", que creemos se trata de una aportación sumamente realista y original de nuestro trabajo.

HISTOLOGÍA Y DEMORA

Si tenemos en cuenta los resultados de la demora relacionada con la histología encontramos que los pacientes con "Tumor maligno sin confirmación histológica" la demora de menos de 40 días es del 92,6%; mientras que la demora de menos de 40 días en los grupos de histología de Adenocarcinoma/colangiocarcinoma y de Carcinoma SAI se encuentran en 73,3% y 80% respectivamente, lo que inclina a pensar como anteriormente se ha referido que los pacientes con grado más avanzado de la enfermedad neoplasia, tanto que no se llega a realizar biopsia y estudio histológico, el porcentaje de demora corta (menos de 40 días) es del 92,6%, frente a los pacientes con histología determinada. Y se atienden con cualquier tipo de tratamiento, posiblemente paliativo, a los pacientes más evolucionados en la enfermedad y que posteriormente tendrán menor supervivencia.

No encontramos referencia bibliográfica alguna que haga mención a éstos datos, por lo que pensamos que suponen una aportación original.

HISTOLOGÍA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

El escaso número de casos de tumores primarios múltiples (4,8%), y la ausencia de referencias encontradas en la bibliografía relativas a éstas variables,

impiden la comparación con otros grupos de investigación, además de valorar con cautela nuestros hallazgos, en orden a que el grupo histológico con mayor tasa de tumores primarios múltiples es el de “tumor maligno sin confirmación histológica”

LOCALIZACIÓN Y EXTENSIÓN TUMORAL

En nuestra serie hallamos que en la “ampolla de Váter” los tumores “localizados” son 51,7% y los “no localizados” (regional+ diseminado) son 48,3%, coincidiendo con Hatzaras I. et al ³⁹⁴, encuentra metástasis ganglionares, esto es “no localizados” un 30-50%.

En la localización “vías biliares extrahepáticas”, nuestros datos revelan que se encuentran “localizadas” en el 56,3%, y “no localizadas” (regional+ diseminada) un 43,7%. El mismo autor (Hatzaras I.) revela metástasis ganglionares, esto es “no localizados” en el 55-70% de los casos, algo peores resultados que en nuestra casuística, si bien éste autor se circunscribe a tumores periampulares, no contemplando los que afectan al hilio hepático ni al colédoco, esto es, a los correspondientes de la clasificación de Bismuth-Corlett, circunstancia que puede explicar las diferencias encontradas.

Respecto a “sitios contiguos” y “vías biliares SAI”, no se contemplan en las publicaciones, y pensamos que pueden ser útiles para la clasificación, cuando no consta específicamente su localización, y permiten llevar a cabo el tratamiento de datos de éstos pacientes.

LOCALIZACIÓN Y TNM

En la ampolla de Váter encontramos en nuestra serie el 41,5% de todos los casos en los que se ha determinado el grupo TNM, que suponen 42 casos. La distribución en los distintos grupos de la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer 7th Ed.(2010) es la siguiente: T-1 = 16,6%; T-2 = 38%; T-3 = 33,4%; y T-4 = 12%. Como vemos, la mayoría de los tumores malignos de la ampolla de Váter, que en todos los autores coinciden, se tratan de adenocarcinomas, se encuentran clasificados en los grupos T-2, y T-3; igual

afirman Lazaryan 373 , Oliveira Albagli 374 y Choi SB 372 . Si expresamos estos porcentajes en un gráfico de barras, podemos comprobar cómo, con las diferencias propias de cada investigador, coincidimos todos en que los grupos T-2 , y T-3 son los más numerosos, pudiéndose explicar las pequeñas diferencias, en el sesgo que suponen los grupos de los autores mencionados, que se ocupan de pacientes tratados quirúrgicamente con distintas técnicas.

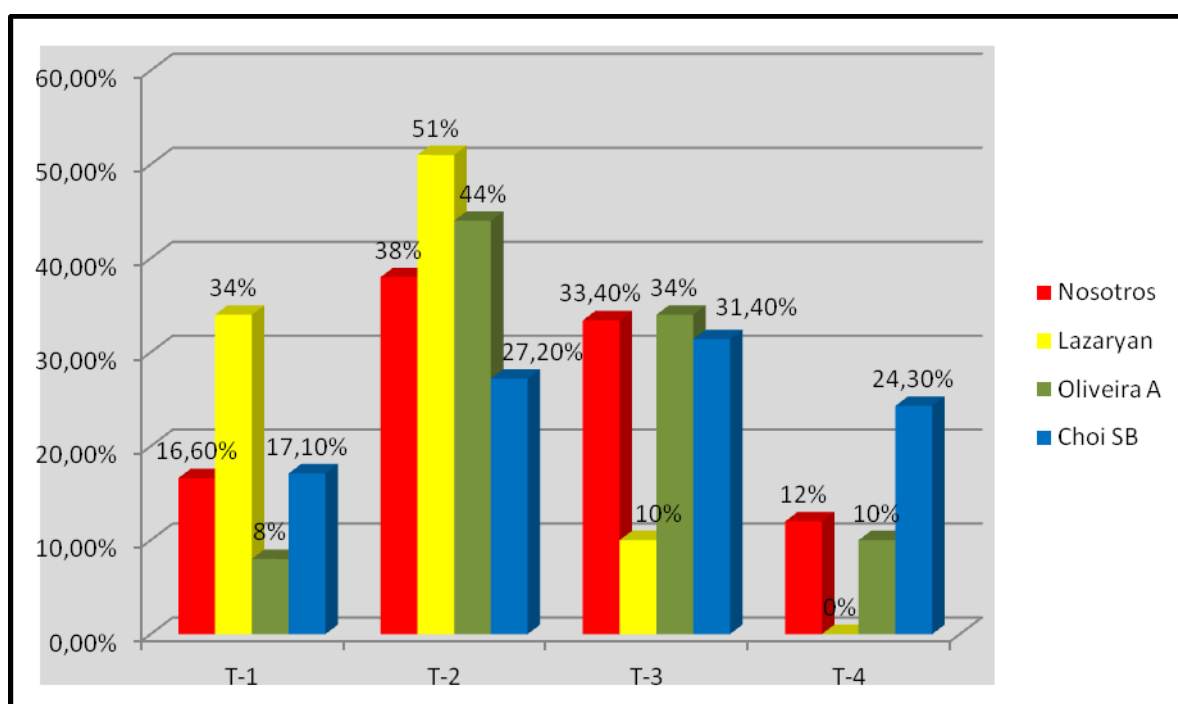


Gráfico 69. TNM en el Cáncer de la Ampolla de Váter distintos autores

Para poder comparar nuestros datos con otros autores agrupamos la localización “vías biliares extrahepáticas” con la “vías biliares SAI”, excluyendo la localización “sitios contiguos”, que disiente de una única localización de vías biliares. En ésta agrupación encontramos en nuestra serie un 10,9% de T-1; 40% de T-2; 14,5% de T-3 , y 34,5% de T-4. Vern-Gross T et al ³³⁹ presenta un estudio sobre 2.332 pacientes, procedentes de 17 registros referidos a carcinomas de “vías biliares extrahepáticas” definidas como procedentes de: conducto biliar hepático derecho e izquierdo, confluencia de ambos (Klatskin), conducto hepático común, y colédoco, todos ellos encuadrados en nuestra localización “vías biliares extrahepáticas” y “vías biliares SAI”.

Dicho autor agrupa los casos en (T-1+ T-2) , y (T-3+ T-4), obteniendo un total de 1.491 casos para ésta clasificación (411+ 1.080).

En nuestra serie en localización de “vías biliares extrahepáticas agrupadas” en (T-1+ T-2) tenemos 50,9%, frente a Vern-Gross T ³³⁹ , que presenta 27,5%; y en nuestra serie encontramos en (T-3+T-4) un 49,1%, frente a Vern-Gross que presenta un 72,5%, comprobamos que en nuestra serie los pacientes se encuentran en grados más precoces de la clasificación TNM, aún con la salvedad de que nuestros datos se refieren tan solo a 101 pacientes.

LOCALIZACIÓN Y TRATAMIENTO

En todas las publicaciones consultadas encontramos la misma afirmación: La cirugía es el único tratamiento curativo para los pacientes con colangiocarcinoma O’grady JG ³⁹⁵, Gores GJ ³⁹⁶, Stain SC ³⁹⁷ , Khan SA ³⁹⁸.

En el tratamiento quirúrgico está incluido el que se realiza con gesto radical e intención curativa, el que pretende soslayar las complicaciones de la propia evolución tumoral y el estrictamente paliativo.

El cáncer de vías biliares extrahepático, es un tipo de tumor con muy mal pronóstico actualmente, y que en la mayoría de los casos, aún con tratamiento con intención curativa, presenta mala evolución. En nuestra serie procedente del Registro Central de Tumores de la Comunidad de Madrid, no se especifica cuando se realiza un tratamiento quirúrgico, si éste es con intención curativa, radical o paliativa.

En nuestra serie encontramos en la localización “ampolla de Váter” tratamiento “solo quirúrgico” en el 73,8%, algo menos realiza Lazaryan A. et al ³⁷³ , con 66,3%, mientras que nosotros constatamos tratamiento “cirugía + otro tratamiento” en el 11,5% y el mencionado autor en el 33,7%, si bien no reseña otro tipo de tratamiento, acumulando en éste grupo todos los tratamientos no “solo quirúrgicos”.

Choi SB et al ³⁷² , en un estudio sobre 78 pacientes con tumor en la ampolla de Váter, realiza tratamiento “solo quirúrgico” en el 89,7%, algo más que nosotros, y “ solo paliativo” 10,3%, coincidiendo con nosotros que tenemos un 10,6%.

En la localización “vías biliares extrahepáticas” , en nuestra serie encontramos un tratamiento “solo quirúrgico” en el 41,9%, y un 11,6% para “cirugía + otro tratamiento”.

Saxena A et al ³⁹⁹ , en 85 pacientes con colangiocarcinoma extrahepático (hiliar), ha aplicado tratamiento “solo quirúrgico” en el 49,4% de los casos, coincidiendo prácticamente con nuestros resultados, si bien pudiera explicarse las pequeñas diferencias, en que en éste último autor tan solo se refiere a pacientes con tumor en el confluente colangiolar hepático (Klatsking), y en nuestra serie englobamos también a los pacientes con tumor en los conductos biliares distales.

Vern-Gross TZ et al ³³⁹ , usa tratamiento “cirugía+ otro tratamiento” en el 21 % de los tumores localizados y en el 36% de los tumores regionales, en ambos casos en mayor porcentaje que en nuestra serie; no haciendo mención éste autor de tratamiento “paliativo” , con tanta importancia en nuestra serie como el tratamiento “solo quirúrgico”.

En las localizaciones “sitios contiguos” y “ vías biliares SAI” en nuestra serie encontramos un importante porcentaje de tratamientos “solo paliativos”, alrededor del 50%, de los pacientes con esas localizaciones, y en la bibliografía no hemos hallado referencia alguna al respecto.

En nuestra serie, encontramos que en la extensión diseminado consta un 14,9% de tratamiento solo cirugía , que lógicamente debe de ser considerado con intención paliativa , como el tratamiento de cirugía +otro tratamiento que figura con un 8,1%; en la base de datos utilizada, procedente del Registro Central de tumores de la Comunidad de Madrid, no se especifica la intención con la que se realiza cada tratamiento, pero resulta evidente que en la extensión "diseminado"

gran parte de los tratamientos , y especialmente solo cirugía se deberían considerar paliativos, al menos desde un punto de vista clínico.

LOCALIZACIÓN Y DEMORA

El 77% de nuestros pacientes han sido atendidos antes de 40 días, por lo que se encuentran encuadrados dentro del grupo “demora menor de 40 días”. En las localizaciones “vías biliares extrahepáticas”, “vías biliares SAI” y “ampolla de Váter”, el tumor produce el casi todos los casos ictericia obstructiva, de forma precoz, por lo que la visita médica es muy temprana, y justificaría doblemente el importante porcentaje de pacientes atendidos de forma precoz, con diferencias estadísticamente significativas.

En la bibliografía consultada, no se hace mención a tiempo de demora existente para tratar a los pacientes con cáncer de vías biliares extrahepáticas, sea cual sea su localización.

LOCALIZACIÓN Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

En nuestra serie encontramos un 4,8% de tumores primarios múltiples, sin relación estadísticamente significativa, con la localización del cáncer de vías biliares extrahepáticas. Los tumores primarios múltiples son más frecuentes en pacientes jóvenes, que presentan una supervivencia relativamente larga, nuestros pacientes del Registro de Tumores de los Hospitales Públicos de la Comunidad de Madrid, son pacientes con una edad media de 70 años (añosos), con una porcentualmente mala evolución (alta mortalidad), y con un corto periodo de supervivencia, como más adelante se verá (poco tiempo para manifestarse tumores primarios múltiples).

Estas son unas razones que pudieran explicar el porqué del escaso número de pacientes con tumores primarios múltiples encontrados en nuestra

serie, que tampoco podemos comparar con otros autores, al no publicar dichos datos.

EXTENSIÓN TUMORAL Y TNM

En nuestra serie los tumores "localizados" las mayoría se encuentran en estadios TNM-1 , y TNM-2, con significación estadística, y lógicamente los diseminados, se encuentran la mayoría en TNM-4 (96,2%). Se trata de dos clasificaciones de extensión tumoral, por lo que lógicamente coincidirán, como nosotros podemos comprobar.

Vern-Gross TZ ³³⁹ , certifica la coincidencia con nuestros hallazgos, clasificando sus pacientes, obtenidos del archivo SEER 1973-2003, con un total de 2.332, en "localizados" que asimila a T-1 y T-2; y "regionales" que asimila a T-3 y T-4.

No obstante y para mejorar la predicción de resecabilidad , en ambientes quirúrgicos se usa también la clasificación de Chamberlain y Blumgart ⁴⁰⁰ , que intenta orientar el estadio de extensión tumoral, relacionándolo con la afectación de la vena Porta, y la existencia de atrofia hepática.

EXTENSIÓN TUMORAL Y TRATAMIENTO

En nuestra serie en los tumores "localizados" se lleva a cabo tratamiento "solo quirúrgico" en el 50,3% de los pacientes. Se realiza tratamiento "cirugía + otro tratamiento" , en el 9% frente al 21% que utiliza Vern-Gross TZ ³³⁹ , (concretamente cirugía + radioterapia).

Nuestros pacientes con tumor "regional" se tratan con "cirugía + otro tratamiento" en el 16,5% frente al 36% que los trata Vern-Gross TZ ³³⁹ , (concretamente cirugía + radioterapia). Comprobando, que al perseguir el autor americano, mejor evolución, realiza tratamientos añadidos al quirúrgico en ¼ de

los tumores localizados y en 1/3 de los tumores regionales. Los tumores malignos de la vía biliar como tienen tan mal pronóstico, muchos autores amén de tratamiento quirúrgico añaden otro tratamiento, tanto si son “localizados” como si son “regionales”.

En nuestra extensión “diseminados” el 70,3% lo tratamos con “solo paliativos”, con significación estadística.

En nuestra serie tanto la extensión “localizado” como la “regional”, presentan tratamiento “solo quirúrgico” en un 50,3% y 60,6% respectivamente, expresando la predilección de nuestros facultativos madrileños por el tratamiento quirúrgico, sin añadir en la mayoría otro tipo de tratamiento, tanto radioterapia como quimioterapia, siguiendo los criterios de Vern-Gross ³³⁹, que en su conclusión sentencia que la radioterapia añadida al tratamiento quirúrgico en el colangiocarcinoma extrahepático, sobre 2.332 casos, no incrementa la supervivencia en los pacientes, y añade molestias, y complicaciones.

De igual conclusión es participe Klinkenbijn JH et al ⁴⁰¹, que en su estudio con radioterapia y quimioterapia añadida al tratamiento quirúrgico, no demostró aportar un beneficio suplementario a la cirugía realizada.

EXTENSIÓN TUMORAL Y DEMORA

El 75% de nuestros pacientes han sido atendidos antes de 40 días, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, entre el grado de extensión tumoral y la demora, la ausencia de publicaciones sobre estos datos nos impide compararlos con los nuestros.

EXTENSION TUMORAL Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Tanto el escaso número de tumores primarios múltiples, como la ausencia de referencias bibliográficas sobre éstas variables, nos impiden comparar nuestros resultados, además no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

TNM Y TRATAMIENTO

Nuestros resultados en relación del grado TNM y el tratamiento nos parecen lógicamente ajustados, ya que en el grupo de TNM-1, el tratamiento más empleado es “solo cirugía” con significación estadística (76,9%), pues ya comentamos en anteriores epígrafes que, en el momento actual, es conocido que la radioterapia o la quimioterapia añadida al tratamiento quirúrgico no consigue mejorar la supervivencia, por lo tanto, si los pacientes presentan un precoz grado TNM, es con el tratamiento “solo quirúrgico” con el que se espera conseguir mejores resultados; de la misma manera opina Van Gulik TM ³⁷¹, aunque dicho autor en el algoritmo que publica en 2011, incluye una dosis de radioterapia preoperatoria en todos los casos, al encontrar en su estudio mejor supervivencia en el grupo que usa radioterapia junto al tratamiento quirúrgico.

Conforme el grado de TNM es más avanzado, T-2, T-3, T-4, el tratamiento “solo quirúrgico” va haciéndose menos frecuente, porcentualmente hablando, y más importante, de manera porcentual, va considerándose el tratamiento “solo paliativo”, llegando a ser el 73,1% en el grado TNM-4, con significación estadística. Deducimos que en el estadio TNM-4 los pacientes que constan tratados solo con cirugía debe de ser cirugía con carácter paliativo, al tratarse de un estadio “diseminado”

Actualmente se intenta investigar, con estudios multicéntricos y con gran número de pacientes, el lugar que puede ocupar la radioterapia, externa, interna, con sensibilización, etc, y la quimioterapia junto con el tratamiento quirúrgico en el mejor manejo terapéutico de los pacientes con cáncer de vías biliares extrahepáticas.

TNM Y DEMORA

En nuestra serie, no hemos encontrado diferencias estadísticamente valorables, entre el grupo de clasificación TNM y el tiempo de

demora en tratamiento, siendo que el 75% de todos nuestros pacientes se han atendido en menos de 40 días.

La ausencia de datos publicados a éste respecto nos impiden poder compararnos con otros autores.

TNM Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

El escaso número de pacientes con tumores primarios múltiples (18), y la relación de 101 pacientes con determinación del grado TNM, no nos permite sacar conclusiones valorables, amén de que en el estudio bivariable no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, entre ellas.

No se han encontrado referencia bibliográfica al respecto.

TRATAMIENTO Y DEMORA

En nuestro estudio, en todos los tipos de tratamiento, los pacientes han sido atendidos en menos de 40 días,(demora de <40 días), en mayor porcentaje que el demora de 40 o más días ; solo en el grupo de “otro tratamiento no quirúrgico” , la demora de 40 o más días, ha supuesto un 47,4%, explicable por el tiempo de estudio y espera en poder aplicar radioterapia o quimioterapia, o algún tipo de combinación, no obstante en éste grupo de tratamiento, el porcentaje de demora de menos de 40 días ha sido de 52,6%, muy parecido al grupo de demora de más de 40 días, y por tanto sin significación estadística.

La ausencia de publicaciones que hagan referencia a la demora en el tratamiento nos impiden poder compararnos con otros autores.

TRATAMIENTO Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

No encontramos relación estadística entre el tipo de tratamiento aplicado y la aparición de tumores primarios múltiples, además del escaso número de éstos (18), la ausencia de datos publicados a éste respecto impiden cualquier valoración de los mismos.

DEMORA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

No encontramos relación estadística entre el grupo de demora y la existencia tumores primarios múltiples, el 75 % de los pacientes han sido atendidos antes de 40 días, vayan a tener o no, tumores primarios múltiples.

En la bibliografía disponible, no es común hallar referencias a la existencia de tumores primarios múltiples en pacientes diagnosticados de cáncer de vías biliares extrahepáticas, ni a la demora en la asistencia a éste tipo de pacientes.

MORTALIDAD

La evolución de mortalidad por cáncer, en España, en la década 1997-2006, indica cambios significativos en los tipos de tumores más frecuentes; en hombres la mortalidad total por cáncer sufrió durante ese periodo un descenso del 1,3% anual, debido a la clara disminución de la mortalidad para cuatro de los cinco tumores que producen el mayor número de muertes: pulmón, próstata, vejiga y estómago. Para otras localizaciones se observa la tendencia inversa. Estos patrones de mortalidad son parecidos en el resto de los países europeos.

En las mujeres la mortalidad total por cáncer descendió un 1% anual, en el mismo periodo, y se debe a la disminución de mortalidad por cáncer de mama, colon, recto, y estómago. En contra de lo anterior se incrementó la mortalidad femenina por cáncer de pulmón en un 3,1% anual, según Cabanes Domenech ⁴⁰².

Como la anterior autora afirma en su Informe ⁴⁰², el cáncer es la primera causa de mortalidad en los hombres en los grupos etarios: 40-59; 60-79, y 80-más. En las mujeres, es igual la primera causa de muerte en los grupos etarios: 20-39; 40-59; y 60-79.

El cáncer de vías biliares extrahepáticas es un tipo poco frecuente, por tanto en muchas publicaciones, directamente no se contempla, en otras se

incluye bajo el epígrafe "hígado y vías biliares", en otras se incluye dentro del grupo "vesícula biliar y vías biliares extrahepáticas", como hemos comentado en sujetos y método, la vesícula biliar tiene otro apartado en la clasificación CIE.

En el proyecto EURO CARE-4 ⁴⁰³ , se refieren al cáncer del "tracto biliar", suponiendo el 1,7% en número de casos de todos los tipos de cáncer padecidos en España en el año 2007, que se trata de 1.449 casos con una supervivencia relativa a los 5 años del 15,8%.

Según Patel T ⁴⁰⁴ , en el mundo ha disminuido la mortalidad por cáncer de vías biliares extrahepáticas tanto en hombres como fundamentalmente en mujeres excepto en el Reino unido.

La mortalidad de nuestra serie al finalizar el estudio ha sido del 70,1% ; muy semejante a la mortalidad que reseña Prat F, et al ⁴¹⁰ , en un estudio sobre 101 pacientes con estenosis malignas biliares, que el 80,2% murieron al final del estudio. En muchas publicaciones hacen referencia a la mortalidad como tasa de mortalidad aplicada a una población; así en Cancer Facts 2012, de American Cancer Society ⁴⁰⁵ hacen mención de la incidencia del cáncer de vesícula y vías biliares de 28.720 casos que representan un 1,7% del total en ambos sexos, y una mortalidad de 3.200 casos que supone un porcentaje del 0,5% de todas la muertes en ese año.

El cáncer de vías biliares ocupan el 5º lugar entre los cánceres del aparato digestivo, después del de estómago, colon , recto, y esófago, según Arextzabala X ⁴⁰⁶ y Kazuhiro T, et al ⁴⁰⁷ ; y supone menos del 2% (1,7%) del total de tumores malignos humanos, según Parker SL et al ⁴⁰⁸ .

En general, como significa Taylor-Robinson SD, et al ⁴⁰⁹ , la incidencia de los cánceres de la vía biliar, corresponde a las tasas de mortalidad, ya que el pronóstico de éstos tumores es muy pobre.

Aún asumiendo que se trata de tumores de alta mortalidad, hay países que presentan una tasa con especialmente alta mortalidad, como Japón, China, Korea, Venezuela, México, y Chile. En casi todos los países la mortalidad está

decreciendo, pero en el grupo que más disminuye es en el de las mujeres de edad media.

En España, tanto la incidencia de cáncer de vías biliares situados en la ampolla de Váter, en las vías biliares extrahepáticas, como en lugares no especificados se encuentra dentro de los países de tasa media, según Randi G ³³⁷ .

CAUSA DE MUERTE

En nuestro trabajo hemos hallado que con una mortalidad total del 70,1%, en nuestros pacientes es la "progresión tumoral" la causante del 56,1% de los fallecimientos, resulta algo menor a la publicada por Vern-Gross ³³⁹ sobre 2.332 pacientes obtenidos del registro SEER entre 1973 y 2003, que atribuye el 84% de los fallecimientos a progresión tumoral.

En nuestra serie, la causa de la muerte son las "complicaciones clínicas", en el 11,4%; coincidimos con Nuzzo G et al ³⁷⁶, que refiere una mortalidad por complicaciones clínicas, concretamente post-quirúrgica del 10,1%, y De Oliveira M ³²⁷ hace mención de la mortalidad solo perioperatoria del 5,4% en los perihiliares, y del 3% en los distales; y Zografos GN ³⁸¹, constata una mortalidad postoperatoria del 5-10%; y Skipworth JRA ³⁰⁵ una mortalidad a los 30 días de la cirugía del 8,3-25%, pudiendo valorarla con precaución al asimilarla a complicaciones clínicas. Papoulas M et al ³⁷⁷, en su estudio sobre tratamiento quirúrgico del carcinoma hiliar asevera una mortalidad postoperatoria del 13%, con morbilidad del 92%.

En relación a la mortalidad global de nuestros pacientes (70,1%) , podríamos decir que coincidimos con Prat F, et al ⁴¹⁰, que en su estudio sobre factores predictores de la supervivencia, hallan una mortalidad del 80,2%, si bien es algo mayor que la nuestra, el grupo de pacientes, por éste autor estudiado, es de tumores malignos de las vías biliares inoperables.

CAUSA DE MUERTE Y EDAD

Encontramos en nuestro estudio un porcentaje de mortalidad del 75,6% en el grupo de de 65 años y más, frente al 58,9% en el grupo de menores de 65 años. Y del 41,1% de vivos en el grupo de menos de 65 años, frente al 24,4% del grupo de más edad.

Esto describe, que en los pacientes menores (de 65 años), aún en éste caso de un tumor con mala evolución, viven en mayor porcentaje, y mueren en menor porcentaje; lo que indica que el grupo de edad al que se pertenece ofrece unas mejores esperanzas de vivir y por ende, menos riesgo porcentualmente hablando, de morir; coincidimos con Cancela Rivas ³⁵⁷, en el mejor pronóstico en los pacientes del grupo de menor edad.

Como podemos comprobar, el cáncer de vías biliares extrahepáticas, independientemente de tratarse de un tumor con alta agresividad y mala evolución, en general, se comporta como el cáncer en Europa (considerando todos los tipos de cáncer de forma global), la mortalidad es mayor en el grupo de pacientes con edad comprendida entre 55 y 99 años (en nuestro caso de 65 y mas años), según Berrino F et al ⁴¹¹ .

La edad media de los sujetos fallecidos al final del estudio es 70,86 años y de los sujetos vivos de 65,74 años, que nos afianza del peor pronóstico de los pacientes de mayor edad, y nos aconseja la valoración de grupos de pacientes con edad de corte situada en 65 años, como en muchos de los autores consultados, Strom BL et al ³⁰³ , Schoenthaler R et al ³⁰⁴ .

MORTALIDAD Y SEXO

En nuestra serie no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la mortalidad y el sexo de los pacientes; los hombres han fallecido en un 69,9 % y las mujeres en un 70,39 % . Schoenthaler

et al ³⁰⁴ , tampoco aprecia que el sexo modifique la posibilidad de muerte en éste tipo de tumor.

CAUSA DE MUERTE Y SEXO

No percibimos diferencias estadísticamente significativas entre la causa de muerte y el sexo, pues ambos sexos presentan un fallecimiento por progresión tumoral de 81,4% y de 84,9% para hombres y mujeres respectivamente.

En éste sentido el cáncer de vías biliares no se comporta como el conjunto de todos los cánceres en Europa, en donde el sexo masculino presenta un mayor riesgo de muerte que el femenino, según Berrino F et al ⁴¹¹ .

MORTALIDAD E HISTOLOGÍA

En nuestra serie el 77% presenta una histología de Adenocarcinoma-colangiocarcinoma, por tanto, al final del estudio, éste grupo histológico será el que presente mayor porcentaje tanto de fallecidos como de vivos de forma global. En muchos autores, Kocak A ³²⁴ , y Bartlett DL ³²⁵ , afirman que el 95% de éstos tumores son histológicamente adenocarcinomas, por tanto, en la mortalidad ligada a la histología, tiene un peso absoluto impresionante dicho diagnóstico histológico.

En nuestro grupo hemos estudiado la histología "tumor maligno sin confirmación histológica" que supone un 19,1%, como vemos, un porcentaje nada desdeñable, y que presenta una mortalidad al final del estudio del 86,1%, frente al 70,1% del total de pacientes, dato con significación estadística. Suponemos que en las distintas series estudiadas, dicho grupo histológico pudiera tener un peso porcentual de importancia similar, así Waterhouse ³³² , presenta un 45% de pacientes sin diagnóstico histológico, y en la ciudad de Alberta ³³² un 7-14 % de pacientes con histología de tumor maligno sin diagnóstico histológico, y en la ciudad de Hamburgo³³² , un 45-50% de pacientes no tiene reseñado el diagnóstico

histológico; también Choi SB ³⁷² , confiesa un 10,3% de pacientes sin diagnóstico histológico.

La mortalidad es muy alta cualquiera que sea el grupo histológico al que pertenezca el paciente. La situación de su estatus vital se ensombrece en el caso de pertenecer al grupo histológico "tumor maligno sin confirmación histológica", en el que al final del estudio tan solo están vivos el 13,9% , datos con significación estadística, respecto a los demás grupos histológicos.

La ausencia de publicaciones a éste respecto nos impide la valoración crítica de los mismos a la luz de nuestros resultados

Además de sacar la conclusión que nuestro registro, y nuestros clínicos consiguen mayor porcentaje de diagnósticos histológicos que centros de acreditada solvencia científica, llamamos la atención de la mayor mortalidad que presenta los pacientes asignados a éste grupo histológico.

CAUSA DE MUERTE E HISTOLOGÍA

En todos los grupos histológicos encontramos mayor porcentaje de muerte por progresión tumoral, pero es significativo en el grupo histológico "tumor maligno sin confirmación histológica", que representa el 93,5% de mortalidad por progresión tumoral, con significación estadística. Esto subraya el carácter maligno evolutivo de los pacientes con tumores biliares que, su avanzada evolución no permite o no merece la pena realizar la biopsia para determinación del diagnóstico histológico, habida cuenta de que el 93,5% de los mismos morirán por progresión tumoral, abocándose dichos pacientes a tratamientos paliativos, o de soporte.

La ausencia de publicaciones a éste respecto nos impide la valoración crítica de los mismos a la luz de nuestros resultados.

MORTALIDAD Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN

Como en nuestra serie no consta en el 78,6% el grado de diferenciación, al realizar los estudios estadísticos, no se deben de extraer conclusiones válidas de los mismos.

MORTALIDAD Y LOCALIZACIÓN

En nuestra investigación, se demuestra que la localización en la ampolla de Váter del tumor (122 pacientes) presenta un mayor porcentaje de sujetos vivos que en las demás localizaciones, al final del estudio, con significación estadística, coincidiendo con Lazaryan A ³⁷³, que publica un estudio sobre 74 pacientes, y con Allema JH ⁴¹², con estudio con 67 pacientes. Con la suma de los pacientes de ambos autores con los que coincidimos, iguala el número de nuestro grupo de pacientes, en la misma localización, confirmando menor mortalidad en dicha localización.

Según Cereda S, et al ⁴¹³, se encuentra afectación sistémica en el 75% de los pacientes con cáncer periampular, y 41% en los pacientes con cáncer hiliar, lo que haría esperar mayor mortalidad en los pacientes con cáncer periampular que en los pacientes con cáncer hiliar (vías biliares extrahepáticas), dato que ni nosotros ni el resto de los autores consultados pueden afirmar.

En nuestra serie se encuentran vivos el 31,9% y el 19% de los pacientes con cáncer localizado en las “vías biliares extrahepáticas” y en las “vías biliares SAI” respectivamente, en coinciden con el 22% de los pacientes vivos después del tratamiento de colangiocarcinoma hiliar, que publica Papoulas M et al ³⁷⁷.

No encontramos diferencias entre las distintas localizaciones y el porcentaje de pacientes fallecidos al final del periodo estudiado.

CAUSA DE MUERTE Y LOCALIZACIÓN

El mayor porcentaje de fallecidos por progresión tumoral, lo tenemos en la localización "vías biliares extrahepáticas", con significación estadística, en relación con las localizaciones "ampolla de Váter" y "sitios contiguos".

Salvo las referencias a la mortalidad operatoria, no hemos encontrado dato alguno sobre mortalidad por complicaciones clínicas.

La mortalidad quirúrgica varía desde 2,6% de las localizaciones en la ampolla de Váter, tratadas por Choi SB ³⁷²; 4,7% de Allema JH ⁴¹²; 4,7-10,3% en distintos casos de Oliveira A ³⁷⁴; hasta 16,4% de Llado L ⁴¹⁴.

MORTALIDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL

Como parece lógico encontramos una progresiva mayor mortalidad en los pacientes con grados de extensión tumoral "localizado" (61,4%), "regional" (71,6%) y "diseminado" (87,8%); igual dato describe Vern-Gross TZ ³³⁹, utilizando la información de SEER 1973-2003.

Igualmente Murakami Y et al ⁴¹⁵, hallan relación estadísticamente significativa entre el grado de extensión tumoral y la mortalidad y la supervivencia, como Randi G et al ⁴¹⁶.

En nuestra serie se encuentran vivos al final del estudio, el 38,6% del grado "localizados", el 28,4% de "regional", y el 12,2% de "diseminado", lo que da idea de la importante agresividad del cáncer de vías biliares extrahepáticas, concepto que defienden todos los autores consultados y cuyas referencias se pueden encontrar a lo largo de todo éste trabajo ^{278, 289, 300, 302, 304}.

CAUSA DE MUERTE Y EXTENSIÓN TUMORAL

La progresión tumoral es la causa que más porcentaje acumula en cualquier grado de extensión tumoral, y se comporta de manera creciente en los grados "localizado" (76,6%), "regional" (86,5%), y "diseminado" (90,6%). De

manera contraria se comporta el porcentaje de fallecidos por complicaciones clínicas, al sufrir menor mortalidad por los distintos tratamientos que son menos agresivos y menos numerosos en los grados "diseminado" y también "regional", en comparación con el "localizado".

Coincidimos con Cancela Rivas ³⁵⁷ , en encontrar mayor porcentaje de fallecimientos por complicaciones clínicas, en el grado "localizado" que en los demás.

MORTALIDAD Y TNM

Debido a la escasa constatación de la clasificación TNM los datos estadísticos no nos revelarían conclusiones válidas.

CAUSA DE MUERTE Y TNM

Debido a la escasa constatación de la clasificación TNM los datos estadísticos no nos revelarían conclusiones válidas.

MORTALIDAD Y TRATAMIENTOS AGRUPADOS

En todos los trabajos de los distintos investigadores se expresa que la cirugía es el único tratamiento curativo para los pacientes con colangiocarcinoma, pero sólo es eficaz en una minoría de casos Khan SA et al ³²³ .

En nuestro estudio el porcentaje de pacientes fallecidos en tratamiento "paliativo" es de 86,2% al final del estudio, lógicamente el más alto, pues los pacientes que se les aplica tratamiento "solo paliativo" son aquellos que no tienen posibilidades de cualquier otro tratamiento con intención curativa, y por tanto su porcentaje de mortalidad debe ser el mayor de todos los tratamientos, y así lo constatamos con el estudio estadístico que demuestra que no se debe al azar.

Referente al tratamiento "cirugía +otro tratamiento" , encontramos un mayor porcentaje de sujetos vivos 48,8%, frente al 38,7% que presenta "solo cirugía". En éste punto hallamos la información más dispersa y contradictoria en la bibliografía consultada:

Klinkenbiji et al⁴⁰¹ reporta no encontrar diferencias en la efectividad de la quimio-radioterapia en tumores periampulares frente a cirugía sola.

Sagawa N et al⁴¹⁷, demuestra igual supervivencia con o sin radioterapia adyuvante a la cirugía de cáncer hiliar.

Todoroki T et al⁴¹⁸ a su vez, publica resultados estadísticamente mejores con radioterapia postoperatoria, que con cirugía sola.

Gerhards MF et al⁴¹⁹, afirma encontrar mejores resultados empleando radioterapia, en forma de braquiterapia intraluminal, postoperatoria al compararlos con cirugía sola.

Las posibilidades de tratamientos adyuvantes a la cirugía, con distintas variedades de radioterapia, y dosificaciones, así como pautas; y de quimioterapia con distintos fármacos y combinaciones, junto con variadas pautas, hacen muy difícil la valoración comparativa de mortalidad y supervivencia de las distintas series publicadas por los autores consultados.

Baste como conclusión que Barlett DL et al³²⁵ recomiendan adyuvancia con quimio-radioterapia postoperatoria, en el tratado Cancer de Vita et al., a ése respecto, tenemos que apuntar una razonable concordancia con nuestros datos, pues también nosotros hayamos mejor porcentaje de individuos vivos al final de nuestro estudio en los que se aplicó "cirugía +otro tratamiento", frente a "cirugía solo", esto es 48,8% frente a 38,7%, respectivamente, con significación estadística.

CAUSA DE MUERTE Y TRATAMIENTO

El mayor porcentaje de fallecimiento por "progresión tumoral", 92,7%, corresponde a tratamiento "solo paliativo" con significación estadística; parece lógico, pues se trata de pacientes con avanzado estadio tumoral, que les llevará a la muerte por progresión final de su situación tumoral, y a los que se restringirán maniobras terapéuticas que pudieran ocasionar "complicaciones clínicas" como causa de su fallecimiento.

En nuestra serie hallamos un porcentaje de fallecimientos por "complicaciones clínicas" de 31,3% en los pacientes que se aplicó tratamiento "solo cirugía", con significación estadística respecto a otros tipos de tratamiento, también resulta comprensible al realizar el tratamiento de "solo cirugía" a pacientes con intención curativa, y posibilidades de resección, extremando la agresividad del gesto quirúrgico, lo que inevitablemente propicia mayor incidencia de complicaciones clínicas potencialmente fatales. No obstante, la experiencia de los distintos grupos determina que, el número de complicaciones clínicas y de sus consecuencias mortales sean cada vez menores, como constata Nuzzo G et al ³⁷⁶, que la supervivencia media en los 4 años iniciales del trabajo quirúrgico, que han llevado a cabo sobre pacientes con carcinoma hiliar, ha sido menor que la conseguida en los 4 años siguientes.

El tratamiento quirúrgico es el que todos los autores aconsejan, de ser posible, para intentar conseguir los mejores resultados, pero todos sabemos que dicho tratamiento no está exento de posibles complicaciones, tanto solucionables, como fatales, y exponemos algunas cifras de morbilidad y mortalidad de los autores que más han trabajado en éste campo.

Tabla 78. Tabla de morbilidad y mortalidad del Tratamiento Quirúrgico.

Investigadores		Morbilidad	Mortalidad
Allema ⁴¹²	1995	Ampolla Váter	4,7%
Launois ⁴²⁴	1999	Proximal	35-85%
Oliveira A ³⁷⁴	2010	Ampolla Váter Ext.	51,7%
Oliveira A ³⁷⁴	2010	Ampolla Váter Conv.	42,8%
Choi ³⁷²	2011	Ampolla Váter	45%
Seyama ⁴²⁵	2003	Hiliar	43%
Nishio ⁴²⁷	2005	Hiliar	7,6%
Baton ⁴³²	2007	Hiliar	42%
Llado ⁴¹⁴	2008	Hiliar	77%
Ito ⁴³³	2009	Hiliar	14-76%
Van Gulik ³⁷¹	2011	Hiliar	68%
Nuzzo ³⁷⁶	2012	Hiliar	47,6%

MORTALIDAD Y DEMORA

En nuestro estudio no apreciamos diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de los sujetos vivos y fallecidos, atendidos con una demora de 40 o más días.

En el grupo con demora de menos de 40 días, el porcentaje de fallecidos es de 74,3% , dato con significación estadística frente al 25,7% de vivos; lo que indica que los pacientes con sintomatología que provoca mayor urgencia en su tratamiento, por estar más avanzada su enfermedad tumoral, éste detalle condiciona la peor evolución y consiguientemente mayor fallecimiento.

Los pacientes que más ha progresado su afectación tumoral (en la localización anatómica de las vías biliares que va a ocasionar obstrucción, y otras complicaciones), son los que con más presteza acuden al médico y sobre los que con menor demora se aplicarán tratamientos, aunque sean paliativos, y por ende sufrirán mayor mortalidad. En el grupo de demora de menos de 40 días se han aplicado tratamiento "solo paliativos" al 85,2%.

No hemos encontrado bibliografía al respecto, salvo la de Romera Garrido³⁵⁶ ,García Rosado ³⁵⁴ , Cabrera Cabrera ³⁵³ , y Cancela Rivas ³⁵⁷ , que corroboran nuestros hallazgos.

CAUSA DE MUERTE Y DEMORA

La pertenencia a un grupo de demora de menos de 40 días o mayor, no condiciona diferencia en la causa de muerte, según nuestro estudio.

Igualmente han publicado otros investigadores como García Rosado³⁵⁴ , Romera Garrido ³⁵⁶ , López Figueras ³⁵¹ , Cabrera Cabrera ³⁵³ , García Macarrón³⁵² y Rodríguez Arrevola ³⁵⁸ estudiando otros tipos de tumores.

MORTALIDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Aunque en nuestro estudio sólo detectamos un 4,8% de tumores primarios múltiples, la circunstancia de padecerlos, ensombrece lógicamente la evolución y condiciona la existencia de un mayor porcentaje de pacientes fallecidos en el grupo que sí presenta tumores primarios múltiples con significación estadística. En números absolutos son 15 pacientes fallecidos frente a 3 vivos en el grupo de pacientes con tumores primarios múltiples.

CAUSA DE MUERTE Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Si bien en nuestra serie, el grupo de pacientes con tumores primarios múltiples es escaso, la mayoría de éstos pacientes morirán por progresión tumoral, pero no encontramos diferencias estadísticamente significativas frente a la mortalidad por complicaciones clínicas.

SUPERVIVENCIA

El cáncer de vías biliares extrahepáticas es un tumor con aparición y crecimiento silente, que cuando presenta clínica, en un porcentaje muy alto, se encuentra en una fase diseminada e inoperable, y con una relativamente rápida evolución que mata al paciente en poco tiempo, para el que tan solo el tratamiento quirúrgico, solo o combinado, ofrece algún atisbo de esperanza evolutiva.

Muchos son los trabajos que estudian los distintos aspectos de éstos tumores para analizar sus peculiaridades y posibilidades de tratamiento a fin de proporcionar en definitiva una mejor supervivencia a los desdichados pacientes que los padecen.

Sirva de ejemplo que la supervivencia global, encontrada por nosotros, al año es del 44%; a los 5 años del 21% ; y a los 10 años del 7%, independientemente de su localización, edad de padecimiento, grado evolutivo, o tratamiento empleado. Si pensamos que son malos resultados, Faivre J et al ⁴²⁰ , con datos de EURO CARE describen un 12% de supervivencia a los 5 años, y Zografos GN ³⁸¹, en su publicación en 2011, refiere que la supervivencia a los 5 años en la pasada década se situó en un rango de 13-44%.

Con éste sombrío panorama, se nos antoja uno de los primeros empeños para conseguir la mejor supervivencia en éste tipo de cáncer, el conocer todos sus elementos epidemiológicos que lo caracterizan y vaya por delante nuestra intención de contribuir con nuestro pequeño granito de arena para conseguirlo.

SUPERVIVENCIA Y EDAD

Todas la variables estudiadas referente al cáncer de vías biliares extrahepáticas, marcan un comportamiento claramente diferente en los individuos de distinta edad, pero es quizá, en el estudio de la supervivencia donde se hace la

diferencia más intensa y cruel en el grupo de edad de 65 y más años frente al de menos de 65 años, como así corroboran distintos investigadores consultados, Choi SB et al ³⁷².

En nuestra serie descubrimos una media en días de supervivencia en el grupo de menos de 65 años de 1.194 días, frente a 748 días en el grupo de 65 y más años, con una cifra de supervivencia actuarial de 61% ; 33% y 15%, al año, 5 años y 10 años, en el grupo de menos años, y 36%; 15%; y 5% al año, 5 años y 10 años en los mayores de 65, como podemos comprobar la supervivencia de los pacientes de 65 y más años, se reduce de la mitad a 1/3 en los distintos periodos evaluados; coincidimos con Schoenthaler R ³⁰⁴, que además de valorar para la supervivencia dos grupos de edad de menos de 65 años y de 65 y más años, también encuentra una mayor supervivencia en el grupo de menos edad con diferencias estadísticamente significativas, como en nuestro caso, que demuestran que dichas diferencias no se deben al azar.

Vern-Gross T ³³⁹, también encuentra menor supervivencia en los pacientes de mayor edad.

SUPERVIVENCIA Y SEXO

En nuestro estudio hallamos una supervivencia media algo mayor en hombres que en mujeres, pero sin significación estadística, igual que afirma Schoenthaler R ³⁰⁴, para el que tampoco adquiere significación, la mayor supervivencia que tienen los hombres en su estudio con una $p=0,7$.

En el estudio actuarial de la supervivencia tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, pero llama la atención que a los 10 años el porcentaje de mujeres que sobreviven es 3 veces superior al de hombres.

Éste dato se pudiera explicar en parte, porque la el porcentaje de mujeres sin enfermedad que sobreviven a los 80 años, es mucho mayor que el de hombres, y el tumor del que tratamos es un tumor de sujetos mayores, con una edad media de 70

años, y por tanto en el estudio de la supervivencia de éstos pacientes a los 10 años, la mayoría de ellos tendrían 80 o más, edad en la que existen más mujeres.

SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA

Como hemos expuesto en el análisis de los resultados y en la discusión, todos los distintos autores consultados describen la totalidad o la abrumadora mayoría de diagnósticos histológicos se tratan de Adenocarcinomas, por tanto el estudio de la supervivencia está referido a dicha histología 1.095 días de media y 52%, 27%, y 8% de supervivencia actuarial a los 1; 5; y 10 años respectivamente.

Si afirmamos que el cáncer de vías biliares extrahepáticas es un tumor con gran agresividad y escasa supervivencia, llamamos la atención sobre aquellos pacientes en los que su etiqueta "histología" se encuentre ocupada por la leyenda "Tumor maligno sin confirmación histológica", que representan el 19,1% de nuestros pacientes, y que tienen una supervivencia media de 306 días. La supervivencia actuarial de dichos pacientes es de 17%; 7%; y 0%, para 1, 5 y 10 años respectivamente.

Estos datos explican que se trata de pacientes con avanzada enfermedad tumoral, que hace innecesario la toma de biopsia o que se decide no hacerlo, y que ésta grave afectación tumoral conlleva la malísima supervivencia que hemos expuesto. Dichos pacientes deberán ser tratados con terapéutica paliativa, y como publica House MG ³³⁵, presentarán una supervivencia de 182- 147 días, en su estadística, como vemos aún menor que la nuestra.

SUPERVIVENCIA Y LOCALIZACIÓN

De las 4 localizaciones estudiadas en relación con la supervivencia, encontramos que los tumores que asientan en " la ampolla de Váter", presentan una mejor supervivencia, que en cualquier otra localización con diferencias estadísticamente significativas, tanto en días de supervivencia media, como en la expresión actuarial a 1; 5 ; y 10 años. En el 1º año resulta impresionante, pues el tumor de la ampolla de Váter presenta un 63% de

supervivencia frente a 41%, 38% y 28% de las demás localizaciones en ese mismo tiempo.

En relación con los demás investigadores, exponemos la siguiente tabla, haciendo mención de que en muchos autores solo expresan la supervivencia al año 5º, obviando los datos al año; 3 años; y 10 años. Nuestras cifras están en rango, aunque con menor supervivencia actuarial preferentemente, e igual que la mayoría en supervivencia media en días.

AMPOLLA DE VATER:

Tabla 79. Tabla de supervivencia actuarial de distintos autores de Cáncer situado en la Ampolla de Váter

AMPOLLA DE VATER	1 Año	3 Años	5 Años	10 Años	Supervivencia media (Días)
Qiao QL ⁴²¹ 2007	76,2%	46,8%	43,3%	35,7%	
Alibegov RA ⁴²² 2008	89,4%	57,8%	36,8%		1.320
Bonet B ³⁸⁴ 2009			57%		1.473
Oliveira A ³⁷⁴ 2010			46-53%		1.140-1.590
Kawaguchi ³⁷⁵ 2010			56,4%		1.110
Lazaryan A ³⁷³ 2011			61%		
Choi SB ³⁷² 2011			59,9%	29%	2.100
Nosotros 2012	63%		31%	12%	1.460

VÍAS BILIARES EXTRAHEPÁTICAS/ HILIAR/ PERIHILIAR:

Tabla 80. Tabla de supervivencia actuarial de distintos autores en V.B.E.H./ Hiliar/Perihiliar

		1Año	3 Años	5 Años	10Años	Supervivencia media (Días)
Henson ⁴²³	1992			11%		
Van Gulik ³⁷¹	1993			20%		
Van Gulik	1998			20%		
Launois ⁴²⁴	1999			30-41%		
Van Gulik	2003			33%		
Seyama Y ⁴²⁵	2003			40%		
Rea DJ ⁴²⁶	2004			26%		840
Nishio H ⁴²⁷	2005			22%	13%	730
Otto GM ⁴²⁸	2005			30%		813
Hemmig ⁴²⁹	2005			35%		1.200
Liu CL ⁴³⁰	2006			41%		870
Dinant S ⁴³¹	2006			27%		810
Baton O ⁴³²	2007	82%	45%	20%		
Ito F ⁴³³	2009			25-40%		
Murakami ⁴³⁴	2010	80%	51%	40%		
Meza-Junco ⁴³⁵	2010			20-40%		
Young ⁴³⁶	2011	70%	36%	20%		
Li H ⁴³⁷	2011	60%	37,2%	29,7%		360-1.410
Saxena ³⁴³	2011			24%		
Papoulas ³⁷⁷	2011			38%		
Chauhan ³⁴⁵	2011	65%	36%	29%		420-1.200
Young ⁴³⁶	2011	70%	36%	20%		
Nosotros	2012	41%		22%	0%	724

Como se puede observar en las tablas adjuntas, nuestra serie presenta una supervivencia en días muy similar a los demás investigadores y en la expresión actuarial de cada localización también nos encontramos en un nivel medio, tenemos que poner de manifiesto que coincidimos con todos los autores reseñados en que la supervivencia de la localización "ampolla de Váter" es mucho mejor que el resto , dato con significación estadística ^{372, 373, 374, 375, 421.}

SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

La supervivencia varía con arreglo al grado de extensión tumoral, los pacientes con tumores localizados presentan una mayor supervivencia en días , que parece lógica; y también lo hacen en porcentaje de supervivencia actuarial en cualquier periodo estudiado, respecto a la extensión regional y diseminado.

El cáncer de vías biliares extrahepáticas "localizado" presenta una supervivencia media de 1.125 días, y el "regional" 930 días, que son algo mejores datos que los que publica Vern- Gross ³³⁹ , de 990 días en el "localizado" y 540 días en el "regional". La supervivencia media de la extensión "diseminado" es tan pobre como 238 días.

Coincidimos con la evidencia de que la extensión "localizado" va asociado a mejor pronóstico de supervivencia como constata Vern-Gross ³³⁹.

Muchos autores solo hacen referencia a la supervivencia a los 5 años, en nuestra serie a ese tiempo los tumores localizados presentan una supervivencia actuarial de 31%; regional 18% y diseminado 2%; con cifras algo mejores Oliveira Albagli ³⁷⁴, se refiere a diseminado un 16%, y 37% al regional.

Pero en las publicaciones actuales, hacen mención más que a este tipo de clasificación de la extensión tumoral, a la afectación de ganglios linfoides, o a la invasión perineural, aunque algunos autores también usan la clasificación TNM, con la asignación de porcentajes de supervivencia decrecientes conforme el grado 1; 2 ; 3; 4, va ascendiendo.

SUPERVIVENCIA Y TNM

En nuestra serie hemos hallado un empeoramiento progresivo de la supervivencia en los grados TNM; 1,2,3 y 4, coincidiendo con Choi SB ³⁷², que a los 5 años describe una supervivencia actuarial de 82,5% para T-1; 68,8% para T-2; 40,1% para T-3, y 58,3% para T-4.

Friman S ⁴³⁸ que pone el acento en la selección previa de los pacientes para llevar a cabo un trasplante hepático como tratamiento del colangiocarcinoma,

habla de una supervivencia a los 5 años del 36% en los TNM 1 y 2 ; y tan solo un 10% para los TNM de cualquier grado mayor de 2.

La tendencia actual es a dejar en desuso dicha clasificación, por imprecisa.

SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO

Todos los investigadores afirman que la única opción terapéutica curativa para el cáncer de vías biliares es la resección quirúrgica, Brunner TB ³⁴² .

Referente al tratamiento quirúrgico, comprendemos que no se realiza el mismo gesto si el tumor se encuentra en las vías biliares extrahepáticas, pero situado en la confluencia de los conductos biliares hepático derecho con el izquierdo (Klatsking), (hiliar o perihiliar), en el derecho, en el izquierdo, en el colédoco, o en la ampolla de Váter. También tenemos que tener en cuenta, que no será el mismo gesto quirúrgico si se hace solo resección con carácter curativo más o menos radical, o si se realiza extirpación de adenopatías convencional o extendida. No será igual la cirugía y sus consecuencias, si se realiza extirpación tumoral más o menos amplia, que trasplante hepático.

Otro de los factores a tener en cuenta en el tratamiento quirúrgico es la posibilidad de realizarlo, que se concreta en la tasa de resecabilidad, y que varía mucho en los distintos autores: Ito F ⁴³³ 28-95% ; Launois ⁴²⁴ 65% ; Saxena ³⁹⁹ 49,4% ; Schiffman ³⁴⁴ 61% , Wagman LD ⁴³⁹ 15-20% en conductos biliares y un 70% en lesiones distales, por poner algunos ejemplos.

Los distintos autores que investigan éste tipo de cáncer, acuciados por el mal pronóstico y evolución de dicho tumor, realizan todo tipo de combinaciones terapéuticas, radioterapia sola, o antes de la cirugía, radioterapia intraoperatoria, radioterapia con sensibilización farmacológica, radioterapia postoperatoria, braquiterapia; quimioterapia preoperatoria, postoperatoria, o en combinación con distintas pautas de radioterapia; inmunoterapia con fármacos inmunosupresores, y una larga lista de opciones y combinaciones con la intención de conseguir los mejores resultados.

Dentro de las distintas formas de radioterapia o quimioterapia, distintas pautas, dosis, combinaciones y fármacos, completan, o más bien esbozan la variada constelación terapéutica de éste tipo de tumores. Todo éste universo terapéutico proporciona variadas tasas de supervivencia, modificadas además por el rendimiento beneficioso de la carga de experiencia de cada grupo de investigación. La experiencia no se adquiere de igual forma, si la incidencia de éste tipo de tumor es tan variada como la que expresan los distintos países con alta, media o baja prevalencia de la enfermedad.

Tabla 81. Tabla de supervivencia media en días y actuarial a 1,3,5 y 10 años de nuestra serie.

	Media de superv. (días)	A 1 año	A 3 años	A 5 años	A 10 años
Solo Cirugía	1.405	58%	40%	33%	12%
Solo Paliativo	250	20%	5%	3%	0%
Cir.+otro Trat ^o	1.265	74%	40%	40%	---
Otro Trat ^o no Q	650	37%	30%	0%	---
Global	859				

A pesar de todas éstas múltiples variables, hemos comprobado en nuestra serie, afirmaciones que compartimos con otros investigadores.

El tratamiento quirúrgico ofrece a los pacientes que se les realiza, la mejor supervivencia 1.405 días, y un porcentaje a los 5 años del 33% que se encuentra dentro del abanico de datos que ofrecen los distintos autores. Si bien, en la localización "ampolla de Váter" nos encontramos ligeramente por debajo de los datos que oscilan entre 43,3% y 61%, siendo nuestras cifras de 31%.

En la localización "vías biliares extrahepáticas", que pudieran asemejarse a las localizaciones de los distintos autores como "hiliar", o "perihiliar", o simplemente "extrahepática", nos ubicamos dentro del abanico de datos que oscila de 20% al 41%, y en nuestra serie es de 22%. En ésta localización queremos llamar la atención de que en los datos ofrecidos por los distintos autores consultados encontramos mucha menos dispersión.

En nuestra serie encontramos que en el tratamiento "cirugía +otro tratamiento", que puede ser quimioterapia, radioterapia, ambas o alguna combinación junto con la "cirugía", la supervivencia media en días no es mejor que el tratamiento "solo cirugía" (1.265 vs 1.405), pero al año el porcentaje de supervivencia actuarial es bastante mejor (74% vs 58%), y a los 5 años se igualan prácticamente (40% vs 33%) en éste caso no coincidiríamos con Todoriki ⁴¹⁸ , que postula que la radioterapia intraoperatoria junto a radioterapia externa o no, mejora la supervivencia a los 5 años del 13% de solo cirugía al 34% de cirugía + ésta radioterapia.

Nuestra interpretación es que el beneficio de la radioterapia u otro tratamiento añadido al de cirugía, puede en los primeros meses mejorar algo el porcentaje de supervivencia, al actuar sobre la progresión tumoral, pero al transcurrir el tiempo, no constituye una gran diferencia, hoy por hoy, a la supervivencia alcanzada solo con cirugía, ésta explicación coincide con lo postulado por Brunner TB ³⁴² , que afirma que la radioterapia adyuvante (cirugía+ otro tratamiento), consigue los máximos beneficios para la supervivencia en los 1 o 2 años iniciales post-tratamiento.

Queremos hacernos eco de una combinación propugnada por los investigadores de la Clínica Mayo consistente en: Quimio-radioterapia preoperatoria, seguida de trasplante hepático, y que logra un gran beneficio al conseguir una supervivencia actuarial del 82% a los 5 años en pacientes con carcinoma hiliar irresecable. (Radioterapia externa sensibilizada con 5FU en infusión continua, seguida de braquiterapia con Iridio 192, seguida de capecitabina, hasta el trasplante) para tumores de menos de 3 cm de diámetro, sin metástasis).

En todo éste asunto, tenemos que coincidir con Brunner ³⁴² , que afirma en un trabajo sobre ensayos randomizados y controlados valorados por SEER, que el 80-90% de los tumores que nos ocupan, se presentan en situación irresecable, tanto por la progresión tumoral, como por la comorbilidad de los paciente añosos en los que asienta (70 años), por lo que las medidas paliativas son muy frecuentes, y aunque no se había podido afirmar, últimamente parece que la radioterapia

puede prolongar la vida y mejorar la supervivencia. Todo lo contrario parece expresar Vern-Gross ³³⁹ , que no encuentra mejoría de la supervivencia añadiendo radioterapia a la cirugía, en la enfermedad local y regional, sobre todo si el tumor es distal.

Para resumir éstos conceptos Murakami ⁴¹⁵ expone, que la supervivencia a los 5 años de pacientes tratados con o sin quimioterapia adyuvante a la cirugía se encuentra en 47% y 36% respectivamente. Muy parecidos a los de nuestra serie 40% y 33% respectivamente. Ninguno se atreve a expresar los resultados a los 10 años.(?)

Referente a los pacientes que su enfermedad tumoral los sitúa en el estado de precisar solo tratamiento "paliativo", nuestro estudio determina una supervivencia media de 250 días muy parecida a la que expone Chauhan A ³⁴⁵ de 360 días, incluso algo mejor a la que recoge Schoenthaler ³⁰⁴ , que refiere 120 días de supervivencia a los pacientes que se tratan "sin intervención terapéutica", que nosotros deducimos como algún "tratamiento paliativo" o de soporte lógicamente. Más escasa es la supervivencia media del tratamiento paliativo que publica House MG ³³⁵ , que refiere 182 días y 147 según se emplee paliación quirúrgica o endoscópica. Y parecida a la nuestra la que publica Iype S ⁴⁴⁰ , con 210 días de media y actuarial al año 10,9% , peor que la nuestra.

Wagman ⁴³⁹ , refiere que en tumores irresecables la braquiterapia con o sin radioterapia externa (entendemos tratamiento paliativo), presentan una media de supervivencia de 300-720 días. Y a los 5 años una supervivencia actuarial del 10%, algo mayor a la nuestra que es del 3%.

Con estos datos, no parece interesante ningún tratamiento "no quirúrgico" "solo", salvo si se contempla como paliativo, por lo que entendemos que el porcentaje de supervivencia actuarial, presenta cifras muy parecidas a los 5 años (0% para otro tratamiento; y 3% para solo paliativo)

SUPERVIVENCIA Y DEMORA

Este resultado nos ha parecido kafkiano y poco coherente ; ya apuntábamos la posibilidad de que la variable "demora" se comportara como una autentica "tercera variable", la misma variable de demora se ha comportado como un auténtico "confounding" en series estudiadas con el mismo método por otros investigadores, tal el caso de Romera Garrido ³⁵⁶, García Rosado ³⁵⁴ , Cabrera Cabrera ³⁵³ y Cancela Rivas ³⁵⁷ .

En nuestro estudio del cáncer de vías biliares extrahepáticas podemos afirmar a mayor abundamiento que hemos comprobado los siguientes extremos:

- El 77% de los mayores de 65 años se han atendido antes de los 40 días
- El 92,6% de los pacientes con " tumor maligno sin confirmación diagnóstica" se ha atendido antes de los 40 días
- El 82% de las neoplasias diseminadas fueron igualmente atendidas antes de los 40 días
- El 85% de los pacientes que reciben sólo" tratamiento paliativo", son atendidos dentro de los primeros 40 días.

Vistos estos datos la variable demora no influye en la respuesta, en este caso la supervivencia, y se trata, como ya apuntábamos, de una tercera variable.

Almadana Pacheco et al ³⁴⁹ intentan justificar esta aparente paradoja, refiriéndose al cáncer de pulmón, por la que, la demora en el tratamiento, no se asocia a peor pronóstico, más bien al contrario; es peor el pronóstico de los pacientes diagnosticados y tratados más precozmente, en el estudio de la demora en el tratamiento que hacen sobre 186 pacientes diagnosticados y tratados de cáncer de pulmón en el área hospitalaria de Virgen Macarena de Sevilla, y para la que propone una explicación bastante aceptable, como es que los enfermos potencialmente curables con cirugía tendrían que esperar más tiempo para recibir tratamiento que los que presentan un estadio más avanzado de la enfermedad, en los que se inicia un tratamiento más precoz, aunque pueda ser paliativo o con esa

intención y que finalmente tendrán un peor pronóstico, con más aciago comportamiento. Son los enfermos en estadio más avanzado quienes recibirían un tratamiento más precoz por la severidad de sus síntomas.

Sin embargo y también referido al cáncer de pulmón, Cañizares Carretero MA et al ⁴⁴¹ , no encuentran diferencias significativas en la supervivencia en relación a la demora quirúrgica en su grupo estudiado de 108 pacientes con una mayor demora de 56,8 días, que el propio Almadana Pacheco, que basa su estudio sobre 186 pacientes y publica una demora media de 46,1 días.

SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Aunque no son muchos los pacientes de nuestra serie con diagnóstico de tumor primario múltiples (4,8%), por lo que los resultados deben ser tenidos en cuenta con todo el escepticismo, sí parecen lógicos.

La menor supervivencia media de los afectados por éste problema expone 339 días frente a 984, y la supervivencia actuarial es de 29% vs. 44%; 7% vs. 27%; 0% vs 22%; y 0% vs 8%, para los periodos 1; 3; 5 y 10 años. Parecidos son los datos que publican SEER³¹⁰ , con 3,8% de "segundo cáncer", padecido por los pacientes diagnosticados de cáncer de vías biliares extrahepáticas.

La misma publicación, hace mención del elevado riesgo de padecer un segundo tumor asentado en el colon después de padecer el cáncer en vías biliares y en ampolla de Váter; esto sugiere la existencia de una susceptibilidad genética, entendida de manera amplia.

Otra cuestión es la consideración del cáncer de vías biliares extrahepáticas como el "Segundo tumor primario ", pues Schoenthaler R ³⁰⁴ , y Wong T ⁴⁴² , exponen una alta incidencia de cáncer de vías biliares extrahepáticas en pacientes que ya han padecido otros tumores malignos previamente, y éste hecho también mermaría la supervivencia media hasta 330 días.

DISCUSIÓN DEL COX

Hemos construido tres modelos atendiendo a los valores que habían resultado estadísticamente significativos en los análisis previos.

Para adoptar uno u otro modelo, hemos recurrido a la valoración de un test de verosimilitud, en éste caso , $-2 \log$ del test de verosimilitud, a ello hemos añadido el hecho de no introducir en el modelo final, el tercero, la variable histología que no ha resultado significativa en el primer modelo, y la demora en el tratamiento, ya que a nuestro juicio, se comporta como un claro factor de confusión; porque la demora terapéutica de 40 y más días, en el análisis de la supervivencia se comporta como un factor pronóstico positivo, a una mayor espera o demora mayor supervivencia, lo cual no es coherente; además el 85% de los pacientes que han recibido tratamiento paliativo lo han hecho dentro de los primeros 40 días, el 82% de las neoplasias diseminadas han sido atendidas en los primeros 40 días, y el 92,6% de los pacientes con tumor maligno sin confirmación diagnóstica han sido atendidos en los primeros 40 días. Por todo ello pese a la significación estadística, se han decidido eliminarlas del tercer modelo de Cox.

Algo similar relativo a la demora terapéutica, les ha sucedido a otros investigadores como López Figueras ³⁵¹ , García Macarrón³⁵² , Cabrera Cabrera³⁵³ , García Rosado³⁵⁴ , Romera Garrido³⁵⁶ , Cancela Rivas ³⁵⁷ y Rodríguez Arrevola ³⁵⁸ .

En nuestro estudio resulta un **factor pronóstico positivo** para la expectativa de vida la localización en la ampolla de Váter, coincidiendo con Hatzaras I ³⁹⁴ que encuentra factor predictor de la supervivencia la localización en la ampolla de Váter y la extensión de la resección; también Khan SA ³²³ coincide en hallar mejor porcentaje de supervivencia en los tumores distales periampulares. Bonet Beltrán ³⁸⁴ , asevera una mejor supervivencia en la localización ampolla de Váter, aunque en su serie las diferencias no son estadísticamente significativas.

Desde el punto de vista de la cirugía oncológica resulta más factible la exéresis de lesiones situadas en dicho lugar, amén de la posible mayor

precocidad del diagnóstico al presentar igual sintomatología de obstrucción biliar que en otras localizaciones con mayor posibilidad de enfermedad localizada.

Hallamos **factor pronóstico negativo** el encontrarse el paciente en el grupo de 65 o más años, respecto a pacientes más jóvenes, igual refiere Vern-Gross ³³⁹ que en su análisis uni y multivariable encuentra la edad un elemento de peor pronóstico para la supervivencia.

Otro **factor pronóstico negativo** es la extensión diseminado y regional frente a localizado, parece lógico, y coincidimos con Ver-Gross ³³⁹ , que describe una supervivencia media de 990 días para el localizado y tan solo 540 para el regional.

También encontramos **factor pronóstico negativo** el administrar tratamiento paliativo frente al de cirugía, dato coincidente con Shinohara ET ⁴⁴³ , que encuentra el tratamiento quirúrgico el de mejor supervivencia. Jin-Young Jan ³⁸⁰ , afirma que de un grupo de pacientes con cáncer de vías biliares extrahepáticas tratados con cirugía, el 32,5% sobreviven 5 o más años; el 29% se encuentran libres de enfermedad tumoral a los 5 años, y ninguno que no se halla sometido a resección quirúrgica sobrevive 5 años.

Gómez F ³⁹³ publica que el único tratamiento asociado con una mejoría de la supervivencia a los 5 años, es la cirugía; y Fernández-Ruiz M ³⁰⁸ en su análisis multivariante de 68 pacientes con colangiocarcinoma extrahepático encuentra la resección quirúrgica como factor predictor positivo para la supervivencia; en nuestro caso hacemos referencia a una imagen especular , al encontrar factor pronóstico negativo el tratamiento paliativo, razonable hallazgo, al usarse dicho tratamiento en pacientes con avanzado estado de la enfermedad tumoral, o gran comorbilidad, que hacen imposible el intento curativo con otros tratamientos.

CONCLUSIONES

- 1.- La edad media de nuestra serie ha sido de 70 años, la edad mínima de 30 años, la edad máxima de 89 años y la razón de sexo de 1,08 hombre/mujer. Se demuestra que el cáncer de vías biliares extrahepático es un tumor de personas mayores con mayor acentuación en las mujeres.
- 2.- En las mujeres se encuentra mayor proporción de casos diseminados y con tratamiento paliativo que en los hombres.
- 3.- La mayoría de los tumores fueron diagnosticados en estadio localizado, el 50% de los casos
- 4.- El tratamiento más empleado ha sido cirugía en el 45,8% de los casos, pero llama la atención de la mala evolución de éste cáncer que en el 38,4% de los casos en tratamiento haya sido paliativo.
- 5.- El tipo histológico más frecuente ha sido el Adenocarcinoma, un 93,4% en la localización ampolla de Váter; pero en éste tipo de cáncer hemos encontrado un 19,1% de tumor maligno sin confirmación histológica, por el avanzado estado tumoral que hace imposible obtención de espécimen histológico en todas las localizaciones en conjunto.
- 6.- La presencia de tumores primarios múltiples se producen en el 4,8% de nuestros casos.
- 7.- La mortalidad total de nuestra serie, durante el periodo de estudio, ha sido del 70,1%, siendo considerablemente mayor en el grupo de 65 y más años, y alcanzando hasta el 61,4% en la extensión localizada del tumor.
- 8.- La supervivencia global de nuestra serie ha sido a 1 año el 44%; a 5 años el 21% y a 10 años el 7%, y siendo mayor en los pacientes de < de 65 años.
- 9.- En nuestra serie se han comportado como factores pronósticos positivos la localización del tumor en la ampolla de Váter; y negativos el tener 65 o más años, frente al grupo más joven; la extensión regional o diseminada respecto a la localizada, y recibir tratamiento paliativo frente a cirugía.

10.- La demora se comporta como una variable de confusión en relación con la supervivencia. Se ve afectada directamente por las variables que condicionan un peor pronóstico.

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ World Health Organization. The World Health Report 2003-Shaping the future. Geneva,Switzerland: World Health Organization; 2003.
- ² Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA, Cancer statistics, 1998. C.A. Cancer J. Clin. 1998; 48: 6-29.
- ³ Parkin DM, Bray F.and Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002, CA.Cancer J.Clin.2005;74-108.
- ⁴ Shibuya K.Mathers CD, Boschi-Pinto C,Lopez AD and Murray CJ. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site : II results for the global burden of disease 2000. World Health Organization. BMC Cancer 2002,2:37.26-12-2002.
- ⁵ Murray CJL, López AD.Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020; Global Burden Of Disease Study. Lancet 1997;349: 1498-1504
- ⁶ Mathers CD, Loncar D (2006) Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 3 (11):e442.
- ⁷ Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Ann. Oncol. 2005; 16:481-488.
- ⁸ Schütz . J. Cáncer Epidemiology: The International Journal of Cancer Epidemiology, Detection and Prevention. Cancer Epidemiol 2009 Jul;33(1):1-2.
- ⁹ EURO CARE 4 database (<http://www.eurocare.it/Results/tabid/79/Default.aspx>)
- ¹⁰ Ahmedin-Jemal . DVM. Cancer statistics. CA Cancer J Clinic 2008.
- ¹¹ López -Albente G, Pollan M, Aragonés N, Pérez-Gómez B. Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer. Diciembre 2003. Area de Epidemiología Ambiental y Cáncer.Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en <http://www.isciii.es>. Ultimo acceso agosto 2008.

-
- ¹² Llacer A. Años potenciales de vida perdidos por causa 1989-1998. Centro Nacional de Epidemiología. 2002. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en [http:// www. isciii.es](http://www.isciii.es). Ultimo acceso Agosto 2008.
- ¹³ Area de Epidemiología ambiental y cáncer. Mortalidad por cáncer y otras causas en España. Año 2005. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en [http:// www. isciii. es](http://www.isciii.es). Ultimo acceso . Agosto. 2008.
- ¹⁴ Espey DK, Wu XC, Swan J, Wiggins C, Jim MA, Ward E, Wingo PA, Howe HL, et al. Annual report to the nation on the status of cancer .1975-2004, featuring cancer in American Indians and Alaska Natives. Cancer . Oct. 2007.
- ¹⁵ GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information. Spain. (<http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=724>)
- ¹⁶ De Moore KL: The Developing Human. Philadelphia, WB Saunders .1973.
- ¹⁷ Elias H : Origin and early development of the liver of various vertebrates. Acta. Hepatol. 3:1-56.1955.
- ¹⁸ Moore KL: The developing Human: clinically oriented embryology 4th ed. Philadelphia.WB Saunder. 1988.
- ¹⁹ Zaret KS : Liver specification and early morphogenesis. Mech Dev. 92: 83-88. 2000.
- ²⁰ Bezerr JA. : Liver development: A paradigm for hepatobiliary disease in later life. Semin Liver Dis. 18: 203-216. 1998.
- ²¹ Van Eyken P., Esciot R., Callea F. et al: The development of the intrahepatic bile ducts in man: A keratin-inmunohistochemical study. Hepatology.1988; 8:1586-1595.

-
- ²² Terada T, Nakanuma Y: Detection of apoptosis and expression of apoptosis-related proteins during human intrahepatic bile duct development. *Am.J.Pathol.*1995; 146:67-74.
- ²³ Tan CE, Moscoso GJ.: The developing human biliary system at the porta hepatis level between 29 days and 8 weeks of gestation: A way to understanding biliary atresia. Part 1. *Pathol Int.*1994; 44:587-599.
- ²⁴ Kanno S, LeSage G.,Glaser S., et al: Funtional heterogeneity of intrahepatic biliary epithelium. *Hepatology* .2000;31:555-561.
- ²⁵ Jones AL, Schmuker DL., Renston RH.,Murakami T.,: The architecture of bilie secretion: A morphological perspective of physiology. *Dig. Dis. Sci.* 1980;25:609-629.
- ²⁶ Healey JJ., Paul CS.,: The anatomy of the biliary ducts within the human liver: Analysis of the prevailing pattern of branching and the major variations of the biliary ducts. *Ach. Sug.*1953;66: 599-616.
- ²⁷ Jones AL., Spring-Mills E.: The liver and gallbladder. In Weiss L (ed): *Modern concepts of Gastrointestinal Histology*. New York,,Elsevier 1983, p.738.
- ²⁸ De Linder HH. *Clinical Anatomy*. East Norwalk. CT. Appleton& Lange. 1989.
- ²⁹ Dowdy GSJ, Waldron GW., Brown WG.,: Surgical anatomy of the pancreato-biliary ductal system. *Arch.Surg.*1962; 84:229-246.
- ³⁰ StrasbergSM.: Terminology of liver anatomy and liver resections: Coming to grips with the hepatic Babel., *J. Am.Coll. Surg.*1997; 184:413-434.
- ³¹ Keddie NC.,Taylor AW., Sykes PA.,: The termination of the common bile duct. *Br. J. Surg.*1974;61:623-625.
- ³² Avisse C.,Flament JB.,Delattre JF.,: Ampulla of Vater .Anatomic, embryologic, and surgical aspects. *Sug. Clin. North. Am.*2000; 80:201-212.

-
- ³³ Northover JM, Terblache J.: A new look at the arterial supply of the bile ducts in man and its surgical implications. *Br.J.Surg.* 1979;66:379-384.
- ³⁴ Trutman M, Sasse D.: The lymphatics of the liver. *Anat. Embryol. (Berl)*. 1994;19:201-209.
- ³⁵ Adkins RB Jr., Chapman WC, Reddy VS.: Embryology, anatomy, and surgical applications of the extrahepatic biliary system. *Surg. Clin. North Am.* 2000; 80:363-379.
- ³⁶ Lai CH, Lau WY. Gallbladder cancer a comprehensive review. *Surgeon.* 2008;6:101-110. American Hepato Pancreato Biliary Congress Annual Scientific Session and Postgraduate Course.
- ³⁷ Clemente CD.: *Gray's Anatomy of the Human Body*. 13th ed. Philadelphia. Lea & Febiger. 1985, pp 1501-1503.
- ³⁸ Frierson HF Jr.: The gross anatomy and histology of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, Vaterian System, and minor papilla. *Am. J. Surg. Pathol.* 1989;13:146-162.
- ³⁹ Extrahepatic bile ducts. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 145-150.
- ⁴⁰ Miyakawa S, Ishihara S, Takada T *et al.* Flowcharts for the management of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;5:7-14. American Hepato Pancreato Biliary Congress Annual Scientific Session and Postgraduate Course.
- ⁴¹ Miyazaki M, Takada T, Miyakawa S *et al.* Risk factors for biliary tract and ampullary carcinomas and prophylactic surgery for these factors. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;5:15-24. American Hepato Pancreato Biliary Congress Annual Scientific Session and Postgraduate Course.

-
- ⁴² Kondo S, Takada T, Miyazaki M *et al.* Guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinoma:surgical treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15 :41-54. American Hepato Pancreato Biliary Congress Annual Scientific Session and Postgraduate Course.
- ⁴³ Lai CH, Lau WY. Gallbladder cancer--a comprehensive review. *Surgeon.* 2008;6:101-110. American Hepato Pancreato Biliary Congress Annual Scientific Session and Postgraduate Course
- ⁴⁴ Steinert R, Nestler G, Sagynaliev E *et al.* Laparoscopic cholecystectomy and gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006;15(93):682-689. American HepatoPancreato Biliary Congress Annual Scientific Session and Postgraduate Course.
- ⁴⁵ You DD, Lee HG, Paik KY *et al.* What is an adequate extent of resection for T1 gallbladder cancers? What is an adequate extent of resection for T1 gallbladder cancers? *Ann Surg* 2008;247:835-838. American Hepato Pancreato Biliary Congress Annual Scientific Session and Postgraduate Course.
- ⁴⁶ Pitt HA. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB* 2007;9:92-97. American Hepato Pancreato Biliary Congress Annual Scientific Session and Postgraduate Course.
- ⁴⁷ Misra MC, Guleria S. Management of cancer gallbladder found as a surprise on a resected gallbladder specimen. *J Surg Oncol* 2006;15(93):690-698. American Hepato Pancreato Biliary Congress Annual Scientific Session and Postgraduate Course.
- ⁴⁸ Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology.* 2008; 48: 308-21.
- ⁴⁹ Natitonal Cancer Institute. "Cáncer de las vías biliares extrahepáticas" is redistributed by eUniversity of Bonn, Medical Centr biliares extra Cáncer de las vías hepáticas 208/01196 F. Acceso febrero 2005. URL. disponible en <http://www.Cáncerdelasvíasbiliaresextrahepáticas.htm> .

-
- ⁵⁰ Lygidakis NJ et al. Changing trends in the management of Klastkin tumor. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 689-696 cholangioläres Karzinom Zum Inhaltsverzeichnis letzte Aktualisierung : 11-2004 F. Acceso febrero 2005
- ⁵¹ Tsao JI, Nimura Y, Kamiya J, Hayakawa N, Kondo S, Nagino M, Mitachi M, Uesaka K, Oda K, Rossi RL, B Raash JW, Dugan JM. Management of hilar cholangiocarcinoma: comparisson of an american and japanise experience. *An. Surg* 2000; 232(2): 166-74.
- ⁵² Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis: an unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am. J. Med.* 1965; 38: 241-256.
- ⁵³ Extrahepatic bile ducts. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 145-150.
- ⁵⁴ Albores -Saavedra J, Henson DE, Sobin LH. Histological typing of tumours of the gallblader and extra-hepatic bile ducts. 2nd ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag.1991.
- ⁵⁵ Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the extra-hepatic bile ducts: histologic types, stage of disease, grade and survival rates. *Cancer* 1992; 70: 1498-1501.
- ⁵⁶ Nakeeb A,Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihiliar, and distal tumors. *Ann. Surg.* 1996; 224: 463-73.; discussion 73-5.
- ⁵⁷ Eckel F, Brunner T, Jelic S, et al. Biliary Cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. of Oncol.* 21; supl 5 ; v65-v69.
- ⁵⁸ Piet C de Groen , Gregory J Gores, Nicholas F. LaRusso, Leonard L Gunderson, David M Nagomey. *N. England J. Med.* 1999 Oct 28; 341:1368-1378.

-
- ⁵⁹ Ker CG, Wu CC, Chen JS, Hou MF, Lee KT, Sheen PC. A study of CEA, CA 19-9 and CA 125 in biliary tract diseases. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 1989; 5: 107-113.
- ⁶⁰ Ker CG, Chen Js, Lee KT, Sheen PC, Wu CC. Assessment of serum and bile levels of CA19-9 and CA-125 in cholangitis and bile duct carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1991; 6: 505-508.
- ⁶¹ Bhargava AK, Petrelli NJ, Kama A, Parshall PL, Fitzpatrick JE, Douglass HO, Herrera L, Bray K, Gaur P, et al. Serum levels of cancer-associated antigen CA-125 in gastrointestinal cancers and its comparison with CA19-9. *J. Clin. Lab. Anal.* 1989; 3(6): 370-7.
- ⁶² James S. Goydos, Anne M. Brumfield BS, Eldo Frezza, Alexandra Booth, Michael T. Lotze, Sally E. Carty. Marked Elevation of serum Interleukin-6 in patients with cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 1998 Vol 227, nº 3: 398-404
- ⁶³ Kawin Leelawat, Sompong Sakchinabut, Siriluck Narong, Jerasak Wannaprasert. Detection of serum MMP-7 in cholangiocarcinoma patients: evaluation of diagnostic accuracy. *B.M.C. Gastroenterol.* 2009; 9:30.
- ⁶⁴ Kawase H, Fuji K, Miyamoto M, Kobota KC, Hirano S, Kondo S, Inagaki M, et al. LC-MS-diferencial basado en la proteomica de colangiocarcinoma humano obtenido por cirugía. *J.Oncol Surg.* 2009. Aug; 8(8): 4092-103.
- ⁶⁵ Smits NJ, Reeders JW. Imaging and staging of biliopancreatic malignancy: role of ultrasound. *Amm. Oncol.* 1999; 10 Suppl 4: 20-4.
- ⁶⁶ Tillich M, Mischinger HJ, Preisegger KH, Rabl H, Szolar DH. Multiphasic helical CT in diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *A.J.R. Am. J.Roentgenol.* 1998; 171: 651-658.
- ⁶⁷ Freeny PC. Computed tomography in the diagnosis and staging of cholangiocarcinoma and pancreatic carcinoma. *Ann. Oncol.* 1999;10 Suppl 4:12-7.

-
- ⁶⁸ Manfredi R, Barbaro B, et al. Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2004, 24(2):155-164
- ⁶⁹ Fulcher AS, Turner MA. HASTE MR Cholangiography in the evaluation of hilar cholangiocarcinoma. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1997; 169:1501-1505.
- ⁷⁰ Kim MJ, Mitchell DG, Iti K, Outwater EK. Biliary dilatation: Differentiation of benign from malignant causes-value of adding conventional MR imaging to MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2000;214 (1): 173-181.
- ⁷¹ Tani K, Kubota Y, Yamaguchi T. MR imaging of peripheral cholangiocarcinoma. *J. Comput. Assist. Tomogr.* Nov-Dec. 1991; 15(6): 975-8.
- ⁷² Kim HJ, Lee JM, Kim SH, et al. Evaluation of the longitudinal tumor extent of bile duct cancer: value of adding gadolinium-enhanced dynamic imaging to unenhanced images and magnetic resonance cholangiography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* May-Jun. 2007; 31(3): 469-74.
- ⁷³ Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *Clin. Liver Dis.* 2010. May; 14(2): 333-48.
- ⁷⁴ Van Delden OM, de Wit LT, Nieveen van Dijkum E J, Smits NJ, Gouma DJ, Reeders JW. Value of laparoscopic ultrasonography in staging of proximal bile duct tumors. *J. Ultrasound. Med.* 1997; 16: 7-12.
- ⁷⁵ Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, Chapman WC, Wright JK, Prinson CW. Evaluation of benign vs. malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch. Surg.* 1998; 133: 510-516.
- ⁷⁶ Keidin S, Hansen SB, Rasmussen HH, et al. Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. *Hepatology.* 1998; 28: 700-706.

-
- ⁷⁷ Kitamura K, Hatano E, Higashi T, Seo S, Nakamoto Y, Narita M, Taura K, Yasuchika K, Nitta T, Yamanaka K, Doi R, et al. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucosa positron emission tomography in patients with extra-hepatic bile duct cancer. *Journal of hepato-biliary-pancreatic Sciences*. 2010.
- ⁷⁸ Itoh A, Goto H, Naitoh Y, Hirooka Y, Furukawa T, Hayakawa T. Intraductal ultrasonography in diagnosing tumor extension of cancer of the papilla of Vater. *Gastrointestinal. Endosc.* 1997; 45: 251-260.
- ⁷⁹ Nimura , Kamiya J. Cholangioscopy. *Endoscopy*. 1998; 30: 182-188.
- ⁸⁰ Desa LA, Akosa AB, Lazzara S, Domizio P, Krausz T, Benjamin IS, Cytodiagnosis in the management of extra-hepatic biliary stricture. *Gut*. 1991; 32: 1188-1191.
- ⁸¹ Furmanczyk PS, Grieco VS, Agoff SN. Biliary brush cytology and the detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis; evaluation of specific cytomorphologic features and CA 19.9 levels. *Am J. Clin.Pathol. Sep.* 2005; 124(3): 355-60.
- ⁸² Mansfield JC, Griffin SM, Wadehra V, Mathewson K. A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. *Gut*. 1997; 40: 671-677.
- ⁸³ Inoue T, Eguchi T, Oda Y, Nishiyama K, Fujii K, Izumi H, Kohono K, Yamaguchi K, Tanaka M, Tsuneyoshi M, et al. Expresión del GalNAc-T3 y sus relaciones con los factores clínico-patológicos en 61 carcinomas de los conductos biliares extra-hepáticos analizados mediante secciones paso a paso con especial referencia a su asociación con metástasis en los ganglios linfáticos. *Med. Patol.* 2007. Feb; 20(2): 267-76.
- ⁸⁴ Park SY, Roh SJ, Kim YN, Kim SZ, Park HS, Jang KY, Chung MJ, Kang MJ, Lee DG, Luna Fue. Expresión de MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6 en colangiocarcinoma: impacto pronóstico. *Oncol. Rep.* 2009. Sep; 22(3): 649-57.

-
- ⁸⁵ Yuichiro T, Masato N, Tomoki E, Katsuhiko U, Junichi K, Yuji N, et al. Immunohistochemically demonstrated lymph node micrometastasis and prognosis in patients with otherwise node-negative hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 2003. Feb; 237(2): 201-207.
- ⁸⁶ Shukia PJ, et al. Validation of a new clinical-biochemical-radiological staging system for gallbladder biliary ducts cancer. *Surgical Oncology. Tata Memorial Hospital. Mumbai. India.* 2005.
- ⁸⁷ Lladó L, Ramos E, Torras J et al [Radical resection of a hilar cholangiocarcinoma. Indications and results] *Cir Esp* 2008;83:139-144. American Hepato Pancreato Biliary Congress Annual Scientific Session and Postgraduate Course.
- ⁸⁸ Jonás S, Benckert C, Thelen A et al. Radical Surgery for hilar cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:263-271. American Hepato Pancreato Biliary Congress Annual Scientific Session and Postgraduate Course. *Rev Gastroenterol Mex*, Vol. 73, Supl. 1, 2008
- ⁸⁹ Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg.* 2002 Jun;137(6):675-80;
- ⁹⁰ Nimura Y. Radical surgery of Leith-sided Klatskin tumors. *H.P.B.Surg* 2008, 10:168-170.
- ⁹¹ Dinant S, Gerhards MF, Rauws AJ, et al. Improved outcome of resection of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor). *Ann. Surg. Onc.* 2006, 13 (6): 872-880.
- ⁹² Hadian A, Romaneehse B, Lohse A, Thelen M, Otto G, Klinik für Radiologie, Mainz; I. Medizinische Klinik, Mainz; Transplantationschirurgie/Chirurgie von Leber, Gallenwegen und Pankreas, Mainz, Germany. Preoperative imaging of hilar cholangiocarcinoma. *Biliary Tumors. HPB (Oxford).* 2005; 7(S1): 123-130.

-
- ⁹³ Robles R, Figueras J, Turrión VS, Margarit C, Moya A, Varo E, Calleja J, Valdivieso A, Valdecasas JC, López P, Gómez M, de Vicente E, Loinaz C, Santoyo J, Fleitas M, Bernardos A, Lladó L, Ramírez P, Bueno FS, Jaurieta E, Parrilla P. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2004 Feb;239(2):265-71.
- ⁹⁴ Oh D, Lim Do H, Heo JS, et al. The role of adjuvant radiotherapy in microscopy tumor control after extra-hepatic bile duct cancer surgery. *Am. J. Clin. Oncol.* Feb. 2007; 30(1): 21-5.
- ⁹⁵ Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA. Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival. *Ann. Surg.* Jun.1995 ; 221(6): 788-97.
- ⁹⁶ Todoroki T. Chemotherapy for bile duct carcinoma in the lighth of adjuvant chemotherapy to surgery. *Hepatogastroenterology.* May-Jun. 2000; 47(33): 644-9.
- ⁹⁷ Taschieri AM, Elli M, Danelli PG, Cristaldi M, Montecamozzo G, Porretta T, et al. Third segment cholangio-jejunostomy in the treatment of unresectable Klatskin tumors. *Hepatogastroenterology.* 1995; 42: 597-600.
- ⁹⁸ Jarnagin WR, Burke E, Powers C, Fong Y, Blumgart LH, et al. Intrahepatic biliary enteric bypass provides effective palliation in selected patients with malignant obstruction at the hepatic duct confluence. *Am. J. Surg.* 1998; 175: 453-460.
- ⁹⁹ Dahistrand U, Sandblond G, Eriksson LG, Nyman R, et al. Primary patency of percutaneously inserted self-expanding metallic stents in patients with malignant biliary obstruction. *HPB.* 2009; 11:4: 358-363.
- ¹⁰⁰ Gonzalez G. D, Gerard JP, Maners AW, et al. Results of radiation therapy in carcinoma of the proximal bile duct (klatskin tumor). *Sem. Liver Dis.* 1990; 10: 131-141.

-
- ¹⁰¹ Foo ML, Gunderson LL, Bender CI, Buskirk SJ, et al. External radiation therapy and transcatheter iridium in the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39: 929-935.
- ¹⁰² Alden ME, Mohiuddin M, et al. The impact of radiation dose in combined external beam and intraluminal Ir-192 brachytherapy for bile duct cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 28: 945-951.
- ¹⁰³ Halim A, Ebrahim A, Saleh Y, et al. A phase II study of outpatient biweekly Gemcitabine-Oxiplatin in advanced biliary tract carcinomas. *Jap. J. Clinic. Oncol.* 2010.
- ¹⁰⁴ Sanz-Altamira PM, Ferrante K, Jenkins RL, Lewis WD, Huberman MS, Stuart KE, et al. A phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin, and carboplatin in patients with unresectable biliary tree carcinoma. *Cancer.* 1998; 82: 2321-2325.
- ¹⁰⁵ Otner MA, Liebetrueth J, Schreiber S, et al. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 1998; 114: 536-542.
- ¹⁰⁶ Ortner MA. Photodynamic therapy of cholangiocarcinoma cancer. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* Jul. 2000; 10(3): 481-6.
- ¹⁰⁷ Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Nyberg SL, Ishitani MB, Rosen CB. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004;24(2):201-7.
- ¹⁰⁸ Hsing A et al. Biliary tract cancers. 2008. National Cancer Institute. *Int. J. Cancer.* U.S. Department of Health and Human Service.
- ¹⁰⁹ Hsing AW, Rashid A, Devesa SS, et al. Biliary tract cancer. In: Schottenfeld D and Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006: 878-900.

-
- ¹¹⁰ Rashid A, Hsing A, Sakoda LC, Chen J, Shen MC, Han TQ, Wang BS, Gao YT. Body size and the risk of biliary tract cancer : a population- based study in China. *Br. J. Cancer*. 2008 ; 99 (5): 811-815.
- ¹¹¹ Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002 *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108
- ¹¹² Cheng Q, Luo X, Zhang B, Jiang X, Yi B, Wu M. et al. Carcinoma distal de los conductos biliares: factores pronósticos después de la cirugía radical. Serie de 112 casos. *Ann. Sug. Oncol.* 2007 Mar; 14(3): 1212-9. Epub 2006. Dec. 20.
- ¹¹³ Ahrendt SA., Eisemberger CF, Yip L, Rashid A, Chow JT, Pitt HA, et al. Chromosome 9p21 loss and p16 inactivation in primary sclerosing cholangitis-associated cholangiocarcinoma. *J. Surg Res* 1999 Jun.1;84(1):88-93
- ¹¹⁴ Wattanasirichaigoon S, Tasanakhajorn U, Jesadapatarakul S. The incidence of K-ras codon 12 mutations in cholangiocarcinoma detected by polymerase chain reaction technique. *J Med Assoc Thai.* 1998 ;81:316-23.
- ¹¹⁵ Ahrendt SA., Eisemberger CF, Yip L, Rashid A, Chow JT, Pitt HA, Sidransky D. p53 overexpression and k-ras gene mutations in primary sclerosing cholangitis-associated biliary tract cancer. *J. Hepatobiliary .Pancreat Surg* 2000;7(4):426-31.
- ¹¹⁶ Rijken AM, Van Gulik TM, Polak MM, Sturm PD, Gouma DJ, Offerhaus GJ, Diagnostic and prognostic value of incidence of K-ras codon 12 mutations in selected distal bile ducts carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 1998: 68: 187-192.
- ¹¹⁷ Chinnasri P, Pairojkul C, Jearanaikoon P, Sripan B, Bhudhisawasdi V, Tantimavanich S, Limpaboon T, et al. Preferentially different mechanism of inactivation of 9p21 gene cluster in liver fluke-related cholangiocarcinoma. *Hum. Pathol.* 2009 Jun;40(6): 817-26. Epub. 2009. Feb.5.

-
- ¹¹⁸ Scarpa A, Di Pace C, Talamini G, Falconi M, Lemoine NR, Iacono C, Achile A, Baron A, Zamboni G, et al. Cancer of the ampulla of Vater: Chromosome 17p allelic loss is associated with poor prognosis. *Gut*. 2000; 46:842-848.
- ¹¹⁹ Zuo S, Luo J, Liu M, Xu L, Dong J, Guo W, Zou S, et al. Suppressing effects of down-regulating DNMT1 and DNMT3b expression on the growth of human cholangiocarcinoma cell line. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2008. Jun; 28(3): 276-80. Epub 2008. Jun. 19.
- ¹²⁰ Sandhu DS, Shire AM, Roberts LR, et al. Epigenetic DNA hypermethylation in cholangiocarcinoma: potential roles in pathogenesis, diagnosis, and identification of treatment targets. *Liver. Int.* 2008. Jan; 28(1): 12-17. Epub. 2007. Nov. 21.
- ¹²¹ Andreotti G, Chen J, Gao YT, Rashid A, Chen BE, Rosemberg P, et al. Polymorphisms of genes in the lipid metabolism pathway and risk of biliary tract cancers and stones: a population-based case-control study in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008. Mar; 17(3):525-34. Epub 2008 Feb 22.
- ¹²² Andreotti G, Chen J, Gao YT, Rashid A, Chang SC, Shen MC, et al. Serum lipid levels and the risk of biliary tract cancers and stones: A population-based study in China. *Int.J.Cancer* 2008. May. 15; 122(10):2322-9.
- ¹²³ Ayaru L, Stoeber K, Webster GJ, Hatfield AR, Wollenschlaeger A, Okoturo O, et al. Diagnosis of pancreaticobiliary malignancy by detection of minichromosome maintenance protein 5 in bile aspirates. *Br.J.Cancer.* 2008. May 6; 98(9):1548-54.
- ¹²⁴ Chang SC, Rashid A, Gao YT, Andreotti G, Shen MC, Wang BS, et al. Polymorphism of genes related to insulin sensitivity and the risk of biliary tract cancer and biliary stone: a population-based case-control study in the Shanghai, China. *Carcinogenesis.* 2008. May; 9(5):944-8.
- ¹²⁵ Hou L, Xu J, Gao YT, Rashid A, Zheng SL, Sakoda LC, et al. CYP17 MspA1 polymorphism and risk of biliary tract cancer and stones: a population-based study in Shanghai, China. *Int.J.Cancer* 2006. Jun. 1; 118(11):2847-53.

-
- ¹²⁶ Hsing AW, Sakoda LC, Rashid A, Andreotti G, Cheng J, Wang BS, et al. Variants in inflammation genes and the risk of biliary tract cancers and stones: a population-based study in China. *Cancer Res.* 2008. Aug.1;68(15):6442-52.
- ¹²⁷ Fanyin Meng, Roger Henson, Hania Wehbe-Janek, Heather Smith, Yoshiyuki Ueno, and Tushar Patel. The MicroRNA let-7a Modulates Interleukin-6-dependent STAT-3 Survival Signaling in Malignant Human Cholangiocytes. *J. of Biology Chemistry.* 2009; 282 (11) : 8256-8264.
- ¹²⁸ Bloomsron M, Kneile J, Butterfield M, Dillhoff M, Muscarella P, Christopher Ellison E, Scott Melvin W, Croce CM, Pichiorri F, et al. Coordinate loss of fragile gene expression in pnacreatobiliary cancers: correlations among markers and clinical features. *Ann. Surg. Oncol.* 2009. Aug;16(8): 2331-2336. Epub. 2009. May. 12.
- ¹²⁹ Huang WY, Gao YT, Rashid A, Sakoda LC, Deng J, Shen MC, et al. Selected base excision repair gene polymorphism and susceptibility to biliary tract cancer and biliary stones: A population-based case-control study in China. *Carcinogenesis.* 2008. Jan;29(1):100-5.
- ¹³⁰ Kim SG, Chan AO, Wu TT, Issa JP, Hamilton SR, Rashid A. Epigenetic and genetic alterations in duodenal carcinomas are distinct from biliary and ampullary carcinomas. *Gastroenterology* 2003. May; 124(5):1300-10.
- ¹³¹ Park SK, Andreotti G, Sakoda LC, Gao YT, Rashid A, Chen J, et al. Variants in hormone-related genes and the risk of biliary tract cancers and stones: a population-based study in China. *Carcinogenesis.* 2009. Apr;30(4):606-14.
- ¹³² Koyama I; Komine S; Iino N; Hokari S; Igarashi S; Alpers DH; Komoda T alpha-Amylase expressed in human liver is encoded by the AMY-2B gene identified in tumorous tissues. *Clin Chim Acta*;309(1):73-83, 2001 Jul 5.

-
-
- ¹³³ Rashid A, Gao YT, Bhakta S, Shen MC, Wang BS, Deng J, et al. Beta-catenin mutations in biliary tract cancer: a population-based study in China. *Cancer Res.* 2001. Apr 15;61(8):3406-9.
- ¹³⁴ Yamazaki K, Hanami K, Nagao T, Asoh A, Sugano I, Ishida Y. Increased cyclin D1 expresion in cancer of the ampulla of Vater : relavance to nuclear β catenin accumulation and K-ras gene mutation. *Mol. Pathol.* 2003; Dec. 56(6): 336-341.
- ¹³⁵ Rashid A, Cellular and molecular biology of biliary tract cancer. *Surg. Oncol. Clin. N.A.* 2002. Oct;11 (4):995-1009
- ¹³⁶ Sakoda LC, Gao YT, Chen BE, Chen J, Rosemberg PS, Rashid A, et al. Prostaglandin-endoperoxide syntase 2 (PTGS2) gene polimorphisms and risk of biliary tract cancer and gallstones: a population-based study in Shanghai.China. *Carcinogenesis* 2006. Jun; 27(6):1251-6.
- ¹³⁷ Ueki T, Hsing AW, Gao YT, Wang BS, Shen MC, Cheng J, et al. Alterations of p16 and prognosis in biliary tract cancers fron a population-based study in China. *Clin. Cancer Res.* 2004. Mar. 1,10(5):1717-25.
- ¹³⁸ Zhang M, Huang WY, Andreotti G, Gao YT, Rashid A, Chen J, et al. Variants of DNA repair genes and the risk of biliary tract cancers and stones: a population-based study in China. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2008. Aug; 17(8): 2123-7.

-
- ¹³⁹ Keita I, Mtoko S, Jumpey Y, Shusaku O, Akira I, Hiroko I, et al. Cyclooxygenase-2 is involved in the Up-Regulation of matrix metalloproteinase-9 in cholangiocarcinoma induced by tumor necrosis factor- α . *Am. J. Pathol.* 2009. March; 174(3):829-841.
- ¹⁴⁰ Shefali A, Boris WK, Thaer K, Jihnhee Y, Milind MJ, Charles L, Jeff G, Lionel JC, John FG. CD24 Expression is an independent prognostic marker in cholangiocarcinoma. *J. Gastrointest. Surg.* 2007. Apr. 11(4):445-451.
- ¹⁴¹ Tannapfel A, Sommerer F, Benicke M, Katalinik A, Uhlmann D, Witzigmann H, Hauss J, Wittekind C. Mutations of the BRAF gene in cholangiocarcinoma but not in hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2003. May; 52(5): 706-712.
- ¹⁴² Möbius C, Demuth C, Aigner T, Wiedmann C, Mössner J, Hauss J, Witzigmann H, et al. Evaluación de una expresión de VEGF y la densidad microvascular como factores pronósticos en colangiocarcinoma extra-hepático. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007. Oct. 33(8):1025-9. Epub. 2007. Apr.2.
- ¹⁴³ Yi-yin Jan, Ta-Sen Yeh, Jun-Nan Yeh, Horng-Ren Yang, Miin-Fu Chen, et al. Expression of epidermal growth factor receptor, apomucins, matrix metalloproteinases, and p53 in rat and Human cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 2004 Jul; 240 (1): 89-94.
- ¹⁴⁴ Hou L, Xu J, Gao YT, Rashid A, Zheng SL, Sakoda LC, Shen MC, Wang BS, Deng J, Han TQ, et al. CYP17 MspA1 polymorphism and risk of biliary tract cancers and gallstones: a population-based study in Shanghai. China. *Int. J. Cancer.* 2008. Jun 1; 118(11): 2847-53.
- ¹⁴⁵ Park SK, Andreotti G, Sakoda LC, Gao YT, Rashid A, Chen J, Chen BE, Rosenberg PS, Shen MC, Wang BS, et al. Variants in hormone-related genes and the risk of biliary tract cancers and stones: a population-based study in China. *Carcinogenesis* 2009. Apr; 30(4):606-14. Epub 2009. Jan. 23.

-
- ¹⁴⁶ Chang SC, Rashid A, Gao YT, Andreotti G, Shen MC, Wang BS, Han TQ, Zhang BH, Sakoda LG, et al. Polimorphism of genes related to insulin sensitivity and the risk of biliary tract cancers and stones: a population-based case-control study in Shanghai. China. *Carcinogenesis* 2008. May; 29(5):944-8. Epub. 2008. Mar.26.
- ¹⁴⁷ Li Q, Wang JM, Liu C, Xiao BL, Zou SQ. La correlación de la a PKC-jota y E-caherina con la invasión y el pronóstico del colangiocarcinoma. *Hepatobiliar Pancreat. Dis. Int.* 2008 Feb; 7(1): 70-5.
- ¹⁴⁸ Itatsu K, Zen Y, Yamaguchi J, Ohira S, Ishikawa A, Ikeda H, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Sakamoto H, et al. Expresion de la metaloproteinasas de matriz 7, como factor pronóstico desfavorable en el postoperatorio de colangiocarcinoma de los conductos biliares perihiliares, biliares exterrnos y extrahepáticos. *Hum. Pathol.* 2008 May; 39(5): 710-9. Epub 2008. Mar. 10.
- ¹⁴⁹ Riener MO, Fritzsche FR, Clavien PA, Pestalozzi BC, Probst-Hensch N, Jochum W, Kristiansen G, et al. IMP3 expresion en las lesiones del tracto biliar: un marcador de displasia de alto grado y un factor pronóstico independiente en el carcinoma de los conductos biliares. *Hum. Pathol.* 2009. Oct. 40(10): 1377-83. Epub 2009. May. 20.
- ¹⁵⁰ Malouf G, Dreyer C, Guedj N, Paradis V, Degos, Belghiti J, Le Tourneau C, Faivre S, Raymond E, et al. Factores pronóstico del colangiocarcinoma: la contribución de las recientes herramientas de biología molecular. *Bull Cancer.* 2009. Apr; 96(4): 405-15.
- ¹⁵¹ Suto T, Sugai T, Nakamura S, Funato O, Nitta H, Sasaki R, Kanno S, Saito K, et al. Assesment of the expression of p53, MIB-1 (Ki-67 antigen), and argyrophilic nucleolar organizer regions in carcinoma of the extra-hepatic bilie duct. *Cancer.* 1998. Jan. 1; 82 (1): 86-95.

¹⁵² Yamagiwa Y, Meng F, Patel T, et al. Interleukin-6 decreases senescence and increases telomerase activity in malignant human cholangiocytes. *Life Sci.* 2006. Apr. 18;78(21): 2494-2502. Epub. Dec. 2005.5.

¹⁵³ Stutes M, Tran S, DeMorrow S, et al. Cambios genéticos y epigenéticos asociados con colangiocarcinoma: a partir de la metilación del ADN a microRNAs. *World J. Gastroenterol.* 2007. Dec. 28; 13 (48): 6465-9.

¹⁵⁴ Isomoto H F, et al. Alteraciones epigenéticas en colangiocarcinoma con señal sostenida de IL-6/STAT3 en colangiocarcinoma visto con colangiopancreatografía debido a SOCS3 de silenciamiento epigenético. *Digestion.* 2009: 79 Suppl. 1 :2-8. Epub. 2009. Jan. 20.

¹⁵⁵ Hajime Isomoto, Justin LM, Shogo K, et al. Epigenetic alterations associated with Sustained IL-6/STAT-3 Signaling in Cholangiocarcinoma Cells Due to SOCS-3 Epigenetic Silencing cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 2007.; 132 (1): 384-396.

¹⁵⁶ Sandhu DS, Shire AM, Roberts LR, et al. Epigenética de hipermetilación del ADN en colangiocarcinoma: papel potencial en la patogénesis, el diagnóstico e identificación de los objetivos de tratamiento. *Liver Int.* 2008. Enero. 28 (1): 12-27. Epub 2007. Nov. 21.

¹⁵⁷ Sasaki M, Yamaguchi J, Itatsu K, Ikeda H, Nakanuma Y. Over-expression of polycomb group protein EZH2 relates t decreased expression of p16 INK4a in cholangiocarciogen hepatolithiasis. *J. Patol.* 2008. Jun; 215(2): 175-83.

¹⁵⁸ Shen,Y.C.; Hu,F.C.; Jeng,Y.M.; Chang,Y.T.; Lin,Z.Z.; Chang,M.C.; Hsu,C.; Cheng,A.L.

Nuclear overexpression of mitotic regulatory proteins in biliary tract cancer: correlation with clinicopathologic features and patient survival. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2. 2009.

-
- ¹⁵⁹ Harder J, Waiz O, Otto F, Geissier M, Oischewski M, Weinhold B, Blum H, Schmitt-Graeff A, Opitz O, et al. EGFR and HER2 expression in advanced biliary tract cancer. *World J. Gastroenterol.* 2009. Sep. 28; 15 (36): 4511-4517. Epub. Sep. 2009. doi: 103748/wjg.15.4511.
- ¹⁶⁰ Schmitz KJ, Lang H, Kaiser G, Wohlschlaeger J, Sotiropoulos GC, Baba HA, Jasani B, Schmid KW, et al. La sobre-expresión de la Metalotineína y su importancia pronóstica en el colangiocarcinoma intrahepático y colangiocarcinoma biliar extra-hepático (T. de Klatskin). *Hum. Pathol.* 2009 Dec. 40 (12): 1706-14. Epub. 2009. Ago. 14.
- ¹⁶¹ George Pan, Selwyn M. Vickers, Allan Pickens, John O. Philips, Weizhong Yin, John A. Thompson, Gene P. Siegal, Jay M. McDonald. Apoptosis and tumorigenesis in human cholangiocarcinoma cells. *Am. J. Pthol.* 1999. Jul; 155(1): 193-203.
- ¹⁶² Justin L Mott, Steve F. Bronk, Ruben A. Mesa, Scott H. Kauffmann, Gregory J. Gores. The BH3 only protein mimetic obatoclax sensitizes cholangiocarcinoma cells to Apo2L/TRAIL-induced apoptosis. *Mol. Cancer. Ther.* 2008. Aug. 7(8): 2339-2347.
- ¹⁶³ Randi G, Malvezzi M, Levi F, et al. Epidemiology og biliary tract cancers: an update. *Ann. Oncol.* 2008; 20:146-159.
- ¹⁶⁴ Hsing AW, Zhang M, Rashid A, Mcglynn KA, Wang BS, Niwa S, Ortiz-Conde BA, Goedert JJ, Fraumeni JF, O'Brien TR, et al. Hepetitis B and C virus infection and the risk of biliary tract cancer: a population-based study in China. *Int. J. Cancer.* 2008. Apr.15; 122(8): 1849-53.
- ¹⁶⁵ Donato S, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. *Cancer causes control.* 2001; 12: 959-64.

-
- ¹⁶⁶ El-Serag HB, Engels EA, Landgren O, et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: a population-based study of U.S. veterans. *Hepatology*. 2009; 49: 116-23.
- ¹⁶⁷ Shin, et al. Hepatitis B and C virus, clonorchis sinensis for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan. Korea. *Int. J. Epidemiol*. 1996;25: 933-40.
- ¹⁶⁸ Donato F, Gelatti U, Tagger A, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case - control study in Italy. *Cancer Causes Control*. 2001; 12: 959-64.
- ¹⁶⁹ Kobayashi et al. Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus- related cirrhosis. *Cancer*. 2000; 88:2471-7.
- ¹⁷⁰ Shaib et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States : a case -control study. *Gastroenterology*. 2005; 128: 620-6.
- ¹⁷¹ Hsing AW, Bai Y, Andreotti G, Rashid A, Deng J, Cheng J, et al. Family history of gallstones and the risk of biliary tract cancer and gallstones: a population-based study in Shanghai. China. *Int. J. Cancer*. 2007. Aug; 15;121 (4): 832-8
- ¹⁷² Liu E, Sakoda LC, Gao YT, Rashid A, Shen MC, Wang BS, et al. Aspirin use and risk of biliary tract cancer: a population-based study in Shanghai. China. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev*. 2005. May; 14 (5): 1315-8.
- ¹⁷³ Sirica AE, Lai GH, Zhang Z, et al. Biliary cancer growth factor pathways, cyclooxygenase 2 and potential therapeutic strategies. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2001; 16: 363-372.
- ¹⁷⁴ Zhang XH, Gao YT, Rashid A, Deng J, Liu EJ, Wu K, et al. Tea consumption and risk of biliary tract cancer and gallstone disease: a population-based case control study in Shanghai. China. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2005. Nov; 27 (11): 667-71.

-
- ¹⁷⁵ Zhang XH, Andreotti G, Gao YT, Deng J, Liu E, Rashid A, et al. Tea drinking and the risk of biliary tract cancers and stones: a population-based case control study in Shanghai. China. *Int. J. Cancer*. 2006, Jun; 15; 118 (12): 3089-94.
- ¹⁷⁶ Weitzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, Shaib YH, Hisng AH, Davila JA, McGlynn KA. Risk factors for intra-and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population based case-control study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Oct; 5(10): 1221-1228.
- ¹⁷⁷ Ben-Menachem T, et al. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Aug.; 19 (8): 615-7.
- ¹⁷⁸ Callea F, Segi C, Fabbretti G, Brisigotti M, Cozzutto C, et al. Precancerous lesions of the biliary tree. *J. Surg. Oncol. Suppl.* 1993; 3:131-3.
- ¹⁷⁹ Ai-Yu Gong, Rui Zhou, Guoku Hu, Xiaoqing Li, Patrick L. Splinter, Steven P. O'Hara, et al. MicroRNA-513 regulates B7-H1 Translocation and involved in IFN- γ -induced B7-H1 expression in cholangiocytes. *J. Immunol.* 2009. Feb; 1; 182(3): 1325-1333.
- ¹⁸⁰ Gatto M, Alvaro D. Cholangiocarcinoma: risk factors and clinical presentation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010. Apr; 14(4): 363-7.
- ¹⁸¹ Berthiaume et al. The molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. *Semin. Liver. Dis.* 2004; 24: 127-37.
- ¹⁸² Morris-Stiff G, Bhati C, Olliff S, Hübscher S, Gunson B, Mayer D, Mirza D, Buckels J, Bramhall SR. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: a 24-year experience.. *Dig Surg.* 2008; 25:126-32.
- ¹⁸³ Boberg KM, Jebsen P, Clausen OP, Foss A, Aabakken L, Schumpf E. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2006. Oct; 45(4): 568-74. Epub 2006. Jun.21.

-
- ¹⁸⁴ Malhi, et al. Cholangiocarcinoma: modern advances in understanding a deadly old disease. *J. Hepatol.* 2006; 45: 856-67.
- ¹⁸⁵ Miyazaki M, Tkada T, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, Kondo S, Furuse J, Saito H, Tsuyuguchi T, et al. Risk factors for biliary tract and ampullary carcinomas and prophylactic surgery for these factors. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2008; 15(1): 15-24. Epub. 2008. Feb. 16.
- ¹⁸⁶ Amador A, Hoyos S, Fuster J, Ferrer J, Fondevila C, Charco R, Garcia-Valdecasas JC. Adenocarcinoma biliar originado a partir de lesiones benignas inusuales. *Cir. Esp.* 2005; 78(3): 192-4.
- ¹⁸⁷ Lee SS, Kim MH, Lee SK, Jang SJ, Song MH, Kim KP, et al. Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer.* 2004; 100:783-93.
- ¹⁸⁸ Helling T, Strobach R, et al. The surgical challenge of papillary neoplasia of the biliary tract. *Liver. Transpl. Surg.* 1996;2:290-8.
- ¹⁸⁹ Helling T, Storbach R. The surgical challenge of papillary neoplasia of the biliary tract. *Liver Transpl. Surg.* 1996; 2: 290-8.
- ¹⁹⁰ Kubo et al. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World. J. Surg.* 1995; 19: 637-41.
- ¹⁹¹ Shaib et al. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2004; 24: 115-25.
- ¹⁹² Chen et al. Peripheral Cholangiocarcinoma : clinical features, diagnosis and treatment . *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 14: 1144-9.
- ¹⁹³ Okuda et al. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: Epidemiology and etiology. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002;17: 1049-95.
- ¹⁹⁴ Welzel et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study. *Int. J. Cancer.* 2007;120:638-41.

-
- ¹⁹⁵ Su Ch, Shyr YM, Lui WY, P'eng FK, et al. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Br.J. Surg.* 1997; 84: 969-73.
- ¹⁹⁶ Flanigan DP, et al. Biliary carcinoma associated with biliary cysts. *Cancer.* 1977 Aug; 40(2): 880-3.
- ¹⁹⁷ Fozard JB, Wyatt JI, Hall RI. Epithelial dysplasia in Caroli's disease. *Gut.* 1989. Aug; 30(8): 1150-3.
- ¹⁹⁸ Yoshikawa K, Ito A, Nishimura M, Kishima H, Ichikawa H, Akagi H, Minami M, Han N, Tsujimura T, et al. *Gan. No. Rinsho.* 1988. Jan; 34(1): 73-80.
- ¹⁹⁹ Totkas S, Hohenberger P. Cholangiocarcinoma associated with segmental Caroli's disease. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26:520–521.
- ²⁰⁰ Balsells J, Margarit C, Murio E, et al. Adenocarcinoma in Caroli's disease treated by liver transplantation. *HPB Surg.* 1993;7:81–87.
- ²⁰¹ Mabrut JY, Partensky C, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Baulieux J, Boillot O, Lerut J, de Ville de Goyet J, Hubert C, Otte JB, Audet M, Ducerf C, Gigot JF. Congenital intrahepatic bile duct dilatation is a potentially curable disease: long-term results of a multi-institutional study. *Ann Surg.* 2007 Aug;246:236-45.
- ²⁰² Todani T, Watanabe Y, Toki A, Morotomi Y, Classification of congenital biliary cysts disease: special reference to type IC and IVA cysts with primary ductal stricture. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2003; 10: 340-344.
- ²⁰³ Söreide K, Körner H, Havnen J, Söreide JA. Bile duct cyst in adults. *Br. J. Surg.* 2004;91:1538-1548.
- challenge. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* 2005; 12:129-134.
- ²⁰⁵ Lenriot JP, Gigot JF, Segol P, Fagniez PL, Fingerhut A, Adloff M, et al. Bile duct cysts in adults. A multi-institutional retrospective study. *Ann. Surg.* 1998; 228:159-156

-
- ²⁰⁶ Meng F, Yamagiwa Y, Ueno Y, Patei T, et al. Over-expression of interleukin-6 enhances cell survival and transformed cell growth in human malignant cholangiocytes. *J. Hepatol.* 2006. Jun. 44(6): 1055-1065.
- ²⁰⁷ Kawarada Y, Das BC, Tabata M, Isagi S. Tratamiento quirúrgico de los quistes de colédoco tipo IV. *J. Surg. Pancreat. Hepatobiliares.* 2009; 16(5): 684-7. Epub. 2009. 17 Apr.
- ²⁰⁸ Bettschart V, Clayton ,RAE, Parks RW, Bellamy COC., et al. Cholangiocarcinoma arising after biliary-enteric drainage procedures for benign disease. *Gut.* 2002; 50:128-129.
- ²⁰⁹ Tacchi A, Mazzoni G, Liotta G, et al. Late development of bile ducts cancer in patients who had biliary-enteric drainage for benign disease: a follow-up study of more than 1.000 patients. *Ann. Surg.* 2001; 234:210-14.
- ²¹⁰ Hakamada K, Sasaki M, Endoh M, et al. Late development of bilie duct cancer after sphinteroplasty; a ten-to twenty-two-year follow-up study. *Surgery.* 1997;121: 488-92.
- ²¹¹ Shield HM. Occurence of an adenocarcinoma at the choledochoenteric anastomosis 14 year after pancreatoduodenectomy for benign disease. *Gastroenterology.* 1977; 72:322-4.
- ²¹² Leborgne J, Heloury Y, Lavignolle A, et al. Cancer of the bile ducts above the anastomosis following choledocoduodenal anastomosis for common bile duct lithiasis: 2 cases. *Ann. Chir.* 1984; 38:369-73.
- ²¹³ Herba MJ, Casola G, Bret PM, et al. Cholangiocarcinoma as a late complication of choledochoenteric anastomoses. *AJR. Am.J. Roentgenol.* 1986; 147: 513-15.
- ²¹⁴ Chapman MH, Pereira SP. Cholangiocarcinoma: improving biliary drainage with PDT. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2009. Jun; 6(2): 82-83.

-
- ²¹⁵ Hakamada K, Itoh T, Endoh M, Sasaki M. Late bile duct cancer after the manipulation of the sphincter of Oddi in the treatment of benign pancreatobiliary diseases. *Digestion*. 1998; 59 suppl.3: 577-577.
- ²¹⁶ Matsumoto Y, Fuji H, Itakura J, Matsuda M, Nobukawa B, Suda K. Recent advances in pancreaticobiliary maljunction. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2002; 9(1): 45-54.
- ²¹⁷ Funabiki T, Matsubara T, Miyakawa S, Ishihara S. Pancreatobiliary maljunction and carcinogenesis to biliary and pancreatic malignancy. *Langenbecks Arch. Surg.*; 2009 Jan; 394(1): 159-69. Epub. 2008. May. 24.
- ²¹⁸ Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2008; 10(2): 77-82.
- ²¹⁹ Sahani D, Prasad SR, Yannabe KK, Hahn PF, Mueller PR, Saini S. Thorotrast-induced cholangiocarcinoma: case report. *Abdom. Imagin.* 2003. Jan-Feb; 28(1):72-4.
- ²²⁰ Hardell, et al Aetiological aspect on primary liver cancer with special regard to alcohol, organic solvents and acute intermittent porphiria. *Br. J. Cancer*. 1984; 50: 389-97.
- ²²¹ Schemeisser N, Kaerlev L, Bourdon-Raverdy N, Ganry O, Llopis-Gonzalez A, Guénel P, Hardell L, et al. Occupational exposure to pesticides and biliary tract carcinoma in men: results from a European multicenter case-control study. *Cancer Causes Control*. (2010) 21: 1493-1502.
- ²²² Min Kyung Lim, Young-Hee Ju, Franceschi S, Jin-Kyoung Oh, Hyung-Joo Kong, Seung-Sik Hwang, Sue-Kyung Park, Sung-Il Cho, Woon-Mok Sohn, et al. *Clonorchis sinensis* infection and increasing risk of cholangiocarcinoma in the republic of Korea. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 75(1). 2006. pp.93-96.

-
- ²²³ Byung Ihn Choi, Joon Koo Han, Sung Tae Hong, Kyoung Ho Lee. Clonorchiasis and cholangiocarcinoma: Etiologic relationship and imaging diagnosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004. Jul; 17(3): 540-552.
- ²²⁴ Hai-Rim Shin, Jin-kyoung Oh, Min Kyung Lim, Aesun Shin, Hyun-Joo Kong, Kyu-Won Jung, Young-Joo Won, Sohee Prk, Sang-Jae Park, Sung-Tae Hong, et al. Descriptive Epidemiology of Cholangiocarcinoma and Clonorchiasis in Korea. *J. of Korean Medical Sci.* 2010; 25:7, 1011.
- ²²⁵ Kim HG, Han J, Kim MH, Cho KH, Shin IH et al. Prevalence of clonorchiasis in patients with gastrointestinal disease: a Korean nation wide multicenter survey. *World J Gastroenterol.* 2009 Jan 7;15:86-94.
- ²²⁶ Lim MK, Ju YH, Franceschi S, et al. Clonorchis sinensis infection and increasing risk of cholangiocarcinoma in the Republic of Korea. *Am. J. Trop.Hyg.* 2006; 75: 93-6.
- ²²⁷ Lun ZR, Gasser RB, Lai DH, Li AX, Zhu XQ, Yu XB, Fang YY, et al. Clonorchiasis: a key foodborne zoonosis in China. *Lancet. Infec. Dis.* 2005. 5: 31-41.
- ²²⁸ Fanj Y, Cheng Y, Wu J, Azhang Q, Ruan C, et al. Current prevalence of Clonorchis sinensis infection in endemic areas of China. *Chin. J. Parasitol. Dis.* 2008; 26: 81-6.
- ²²⁹ Chen ER, et al. Clonorchiasis in Taiwan. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health.* 1991; 22 (supl): 184-5.
- ²³⁰ Yeh TC, Lin PR, Chen ER, Shaio MF. Current status of human parasitic infections in Taiwan. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2001; 34: 155-60.
- ²³¹ Rim Hj, Kim KH, Joo KH, Kim SJ, Eom KS, Chug MS, et al. The infestation states and changing patterns of human infecting metacercariae in freshwater fish in Kyongsang-do and Kionggi-do. Korea. 1996. *Korean J. Parasitol.* 34: 95-105.

-
- ²³² Kim BJ, Ock MS, Kim IS, Yeo UB, et al. Infection status of *Clonorchis sinensis* in residents of Hamyang-gun , Gyeongsang-nam-do. Korea. Korean J. Parasitol. 2002. 40:191-193.
- ²³³ Ju YH, Oh JK, Kong HJ, Sohn WM, Kim JI, Jung KY, Kim YG, Shin HR. Epidemiologic study of *clonorchis sinensis* infestation in a rural area of Kyongsangnam-do. Korea. J. Prev. Med. Publec. Health. 2005. 38: 425-430.
- ²³⁴ Verie P, Kongs A, Dr NV., et al. Prevalence of intestinalparasitic infection of northern Vietnam. Trop. Med. Int. Health. 2003; 8: 961-4.
- ²³⁵ Kurathong S, Lerdverasirikul P, Wongpaitoon V, Pramoolsinsap C, Kanjanapitak A, Varavithya W, Phuapradit P, Bunyaratvej S, Upatham ES, Brockelman WY. *Opisthorchis viverrini* infection and cholangiocarcinoma. A prospective, case-controlled study. Gastroenterol. 1985. Jul;89(1):151-6.
- ²³⁶ Honjo S, Srivatanakul P, Sriplung H, et al. Genetic and enviromental determinants of risk for cholangiocarcinoma via *Opisthorchis viverrini* in a densely infested area in Nakhon Phanom, northeast. Thailand. Int. J. Cancer 2005; 117: 854-60.
- ²³⁷ Kaewpitoon N, Kaewpitoon SJ, Pengsaa P, Sripa B, et al. *Opisthorchis viverrini*: The carcinogenic human liver fluke. World J. Gastroenterol. 2008; 14: 666-74.
- ²³⁸ Watanapa P. Cholangiocarcinoma in patientes with opisthorchiasis. Br. J. Surg. 1996; 83: 1062-1064.
- ²³⁹ Harinasula C, Harinasula T. *Opisthorchis viverrini*: life cycle, intermedate host, transmission to man and geographical distribution in Thailand. Arzneim-Forsch Drug. Res. 1984; 34: 1164-7.
- ²⁴⁰ Jongsuksuntigul P, Imsomboon T. *Opisthorchiasis* control in Thailand. Acta. Trop. 2003; 88: 229-32.

-
- ²⁴¹ Rim HJ, Chai JY, Min DY, et al. Prevalence of intestinal parasite infections on a national scale among primary schoolchildren in Laos. *Parasitol.Res.* 2003; 91: 267-72.
- ²⁴² Sayasone S, Odermatt P, Phoumindr N, et al. Epidemiology of *Opisthorchis viverrini* in a rural district of southern Laos. *PDR. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2007; 101: 40-7.
- ²⁴³ Lee KJ, Bae YT, Kim DH, et al. Status of intestinal parasites infection among primary school children in Kampongcham. Cambodia. *Korean J. Parasitol.* 2002; 40: 153-5.
- ²⁴⁴ Shaib et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102:1016-21.
- ²⁴⁵ Sorensen et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis : a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology.* 1998; 28: 921-5.
- ²⁴⁶ Fava G, Alpini G, Rychlicki C, Saccomanno S, DeMorrow S, Trozzi L, Candelaresi C, Venter J, Di Sario A, et al. Leptin enhances cholangiocarcinoma cell growth. *Cancer. Res.* 2008. Aug.15; 68(16): 6752-6761.
- ²⁴⁷ Mancino A, Mancino MG, Glaser SS, Alpini G, Bolognese A, Izzo L, Francis H, Onori P, Franchitto A, Gaudio E, Alvaro D, et al. Estrogens stimulate the proliferation of human cholangiocarcinoma by inducing the expression and secretion of vascular endothelial growth factor. *Dig. Liver Dis.* 2009. Feb.; 4(12): 156-163. Epub. 2008 .Apr. 18.dol.
- ²⁴⁸ Manual de criterios de codificación y del proceso de registro de los casos en los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Registro de Tumores infantiles. Registro de Tumores del Hígado. Estándares y diccionario de los datos. Sistema de Intercambio de datos del Cáncer de la Comunidad Autónoma de Madrid. Version 5 ed. Madrid: CAM; 2006.

- ²⁴⁹ Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, 23750 (Boletín Oficial del Estado nº 289). (1999).
- ²⁵⁰ Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, 22188 (Boletín Oficial del Estado nº 274). (2002).
- ²⁵¹ Fritz AG. International classification of diseases for oncology : ICD-O. 3rd ed . Geneva:World Health Organization; 2000.
- ²⁵² The international cancer patient data exchange system: System manual: a project of the Committee on International Collaborative Activities (CICA). Guinee VF. editor. 1982. Geneva: International Union Against Cancer : UICC technical report series; v. 68.
- ²⁵³ Greene FL. American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer. 2002: 91-98.
- ²⁵⁴ Curado MP, Okamoto N. Ries LAG, Sripilung H, Young j., et al. International Rules for multiple primary cancer (ICD-0 Third Edition). 2004. Lyon. IARC; WHO; IACR; ENCR.)
- ²⁵⁵ SPSS. Statistical Package for the Social Sciences. 15.0.1.S. pn 32307034 sn 9900944 ed. Chicago: SPSS, Inc.; 2006.
- ²⁵⁶ Matthews D, Farewel V. Estadística Médica. 2ª ed. Barcelona: Salvat Editores; 1990.
- ²⁵⁷ Kaplan E, Meier, P. Non-parametric estimation from incomplete observation. J Am Stat Assoc. 1958(53):457-81.
- ²⁵⁸ Mahesh KB, Machin D, Generic RT. Comparison of survival curves in Survival analisis a practical approach Jhon Willey & Sons. New York 1995 .2008. :pág . 65-96.

-
- ²⁵⁹ Lee E. Nonparametric method of estimating survival function. Statistical Methods for Survival Data Analysis. New York: Wiley-Interscience Publication,. 1992. 2008. .
- ²⁶⁰ Kleinbaum D, Kupper, LL., Muller, K., Nizam, A. Dummy variables in regression, in "Applied regression analysis and other multivariable methods". Third ed. Pacific Grove. CA: Brooks/Cole Publishing Co.; 1998.
- ²⁶¹ Hosmer D, Lemeshow S. Model-Building Strategies and methods for logistic regresión. In Applied logistic regresión John Wiley & Sons New Cork.:2.000. pág 84-91. 2008.
- ²⁶² Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. Int J Epidemiol. 2007 Oct;36(5):1048-59.
- ²⁶³ Sepulveda J, Bustreo F, Tapia R, Rivera J, Lozano R, Olaiz G, et al. Improvement of child survival in Mexico: the diagonal approach. Lancet. 2006 Dec 2;368(9551):2017-27.
- ²⁶⁴ Chapman JA, Lickley HL, Trudeau ME, Hanna WM, Kahn HJ, Murray D, et al. Ascertaining prognosis for breast cancer in node-negative patients with innovative survival analysis. Breast J. 2006 Jan-Feb;12(1):37-47
- ²⁶⁵ Dominguez Rojas V, Calle M, Ortega P, Astasio P, Valero J, Del Rey Calero J. Adjusting risk factors in spontaneous abortion by multiple logistic regression. Eur. J. Epidemiol. 1991;7:171-4
- ²⁶⁶ Dominguez Rojas V, Astasio-Arbiza P, Ortega-Molina P, Gordillo-Florencio E, Garcia-Nunez JA, Bascones-Martinez A. Analysis of several risks factors involved in dental caries through multiple logistic regression. Int Dent J. 1993 Apr;43(2):149-56.

-
- ²⁶⁷ Dominguez Rojas V, de Juanes-Pardo JR, Astasio-Arbiza P, Ortega-Molina P, Gordillo- Florencio E. Spontaneous abortion in a hospital population: are tobacco and coffee intake risk factors?. *Europ. J. of Epidemiol.* 1994; 10: 665-668.
- ²⁶⁸ Hosmer D, Lemeshow S. The multiple logistic regression model. In: *Applied logistic regression*. John Wiley & Sons New York. 1989:25-37.
- ²⁶⁹ Lemeshow S, Hosmer DW, Jr. Logistic regression analysis: applications to ophthalmic research. *Am J Ophthalmol.* 2009 May;147(5):766-7
- ²⁷⁰ Shin HR, Oh JK, Masuyer E, Curado MP, Bouvard V, Fang Y, Wiangnon S, Sripa B, Hong ST. Comparison of incidence of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma focus on East and South-Eastern Asia. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2010; 11(5): 1159-66.
- ²⁷¹ World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics, Edited by Stanley R. Hamilton and Lauri A. Aaltonen. WHO Press.1211 Geneva 27 (Switzerland).
- ²⁷² García Alfonso P, Martínez Marín V, Muñoz Martín A, Khosravi P, Arranz Cózar JL, Tellado Rodríguez JM. Tratamiento del cáncer extrahepático de las vías biliares. *Rev. Cáncer.* 2008; 22 (2): 74-85.
- ²⁷³ Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. editors. *Cancer Staging Manual*. AJCC (American Joint Committee on Cancer). 6th ed. New York: Springer-Verlag: 2002.
- ²⁷⁴ González Navarro A. Controles de calidad en los registros hospitalarios de la Comunidad Autónoma de Madrid. Tesis doctoral. Madrid. Universidad Complutense. 2003.
- ²⁷⁵ Negro Rj, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Incidencia del cáncer y mortalidad en la Unión Europea: Datos de los registros del cáncer y las estimaciones de incidencia nacional para 1990. *Eur. J. Cancer* Dec. 1997, 33 (14): 2440.

-
- ²⁷⁶ Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, Grosclaude P, Hedelin G, et al. EURO CARE Working Group. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94 results and commentary. *Ann. Oncol.* 2003; 14 Suppl.5: v61-118.
- ²⁷⁷ Academic impact of a public electronic health database: bibliometric analysis of studies using the general practice research database. Chen YC, Wu JC, Haschler I, Majeed A, Chen TJ, Wetter T. *PLoS One.* 2011;6(6):e21404. Epub 2011 Jun 22. PMID: 21731733
- ²⁷⁸ Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, Mortality and prevalence Worldwide .IARC Cancer Base N° 5. Version 2.0. Lyon, France: IARC PRESS; 2004.
- ²⁷⁹ Canadian Cancer Statistic . 2007. Canadian Cancer Society(Last accessed Aug. 2008) (<http://www.cancer.ca>).
- ²⁸⁰ Talbäck M, Rosen M, Stembeck M, Dickman PW. Cancer patient in Sweden at the beginning of the third millenium-predictions using period analysis. *Cancer Causes Control.* 2004; 15 (9): 967-76.
- ²⁸¹ Lu JB, Sun XB, Dai DX, Zhu SK, Chang QL, Liu SC, Duan WJ. Epidemiology of gastroenterologic cancer in Henan Province, China. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9 (11): 2400-2403.
- ²⁸² Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H, et al. EURO CARE-3 summary cancer survival in Europe at the end of the 20TH century . *Ann. Oncol.* 2003; 14 suppl 5: v128-149.
- ²⁸³ López-Albente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B. Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en [http:// www.isciii.es](http://www.isciii.es). Ultimo acceso agosto 2008.

²⁸⁴ Sistema de Intercambio de datos de la Comunidad de Madrid. Manual de criterios de codificación y del proceso de registro de los casos en los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Estandares y diccionario de los datos. Oficina regional de coordinación oncológica CAM, editor. Version 5. Madrid, SIDC/ORCO, Consejería de Sanidad CAM. 2/2006.

²⁸⁵ U.S.Cancer Statistics Workung Group. United States Cancer Statistics: 2004. Incidence and Mortality. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and human Services, Centers for disease control and prevention; Washington, DC: National cancer Institute. 2007.

²⁸⁶ Ries LAG, Eisnesr MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al. SEER Cancer Statistic Review. 1975-2001. Disponible en http://seer.cancer.gov/esr/1975_2001/2004. National Cancer Institute.

²⁸⁷ Dominguez Gordillo A. Epidemiología descriptiva del cáncer de labio en la Comunidad Autónoma de Madrid. Análisis de supervivencia. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 2006.

²⁸⁸ Types of registries. SEER's Training Web Site. 2005. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER).

²⁸⁹ Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics. 2002. C.A. Cancer J. Clin. 2005; 55: 74-108.

²⁹⁰ Shibuya K, Mathers CD, Boschi-Pinto C, López AD, Murray CJ. Global and regional estimates of cancer motalality and incidence by site: II result for the global burden of disease 2000. World Health Organization. BMC Cancer 2002, 2: 27. 26-12-2002.

²⁹¹ Cancer facts and figures. 2008. American Cancer Society.

²⁹² Cancer facts and figures. 2009. American Cancer Society.

-
- ²⁹³ Cancer incidence in Five continents.Vol IX. IARC Scientific Publications N° 160. Lyon. 2007.
- ²⁹⁴ World Cancer Report 2008. World Health Organization. Lyon. 2008.
- ²⁹⁵ International Classification of Diseases. WHO. 1977. ICD-8 , ICD-9.
- ²⁹⁶ Carrasco JL. El análisis estadístico de la supervivencia. Madrid. Editorial Ciencia 3 SA. 1990.
- ²⁹⁷ Micheli A, Baili P, Quinn M, Mugno E, Capocaccia R, Grosclaude P. Life expectancy and cancer survival in the EURO CARE -3 cancer registry areas. Ann. Oncol. 2003; 14 suppl 5: V28-V40.
- ²⁹⁸ Dickman PW, Hakulinem T, Luostarinen T, PukkalaE, Sankila R, Soderman B, et al. Survival of cancer patients in Finland 1955-1994. Acto Oncol. 1999; 38 Suppl 12: 1-103.
- ²⁹⁹ Copocaccia R, Gatta G, Roazzi P, Carrani E, Santaquilani M, De Angelis R, et al. The EURO CARE-3 database: methodology of data collection, standardisation, quality control and statistical analysis. Ann. Oncol. 2003; 14 Suppl.5: V14-V27.
- ³⁰⁰ Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factor and pathogenesis of cholangiocarcinoma. HPB (Oxford). 2008; 10(2): 77-82.
- ³⁰¹ American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society; 2012.
- ³⁰² Yusoff AR, Abdul Razak MM, Koon YB, Vijeyasingam R, Mahmud SZ. Survival analysis of cholangiocarcinoma: A 10-year experience in Malaysia .World J. Gastroenterol. 2012.Feb. 7;18(5): 458-465.
- ³⁰³ Brian L Strom, Patricia L Hibberd, Keith A. Soper et al. International Variations in Epidemiology of Cancers of the Estra-hepatic biliary tract. Cancer Research.

1985; 45: 5165-51-68. Downloaded from canceres. aacrjournals.org. on September 12, 2011.

³⁰⁴ Schoenthaler R, Philips TL, Castro J, Efird JT, et al. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Ann. Surg. 1994. v.219,nº 3,267-274

³⁰⁵ Skipworth JRA, MBBS,BSc(Hons), Olde Damink SWM, et al. Surgical, Neo-adjuvant and Adjuvant management strategies in Biliary Tract Cancer. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011.Nov; 34(9): 1063-1078.

³⁰⁶ Shen,Y.C.; Hu,F.C.; Jeng,Y.M.; Chang,Y.T.; Lin,Z.Z.; Chang,M.C.; Hsu,C.; Cheng,A.L. Nuclear overexpression of mitotic regulatory proteins in biliary tract cancer: correlation with clinicopathologic features and patient survival. Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. 2. 2009.

³⁰⁷ Strom BL, Hibberd PL; Soper KA, Stolley PD, Nelson WL, et al. International variations in epidemiology of cancers of the extrahepatic biliary tract. Cancer Res. 1985. Oct.; 45(10): 5165-8.

³⁰⁸ Fernandez-Ruiz M, Guerra-Vales JM, Colina-Ruizdelgado F. Comorbidity negatively influences prognosis with extrahepatic cholangiocarcinoma. W. J. Gastroenterol. 2009. Nov 14; 15(42): 5279-5286.

³⁰⁹ Burgos San Juan. Colangiocarcinoma. Actualización, diagnóstico y terapia. Rev.Med.Chile. 2008; 136: 240-248.

³¹⁰ SEER Cancer Registries. 1973-2000. New malignances among cancer survivors.

³¹¹ American Cancer Society. 2009.

³¹² Goodman MT, Yamamoto J. Descriptive study of gallbladder, extrahepatic bile duct, and ampullary cancers in the United States, 1997-2002. Cancer Causes Control. 2007.May; 18(4): 415-22.

-
- ³¹³ Weber S, O'Reilly E, Abou-Alfa G, Blumberg L. Cancer of bile ducts. En: Abeloff M (ed). Clinical Oncology. New York: Churchill Livingstone 3rd Edition. 2004; 202-14.
- ³¹⁴ Detailed Guide: Bile Duct Cancer. What Are The Key Statistics for Bile Duct Cancer? 2007. Disponible en: [http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI241XWhat are the key statistics for bile duct cancer 69.asp](http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI241XWhat_are_the_key_statistics_for_bile_duct_cancer_69.asp)
- ³¹⁵ Laria PE. Neoplasia de vías biliares. Resultado del tratamiento quirúrgico en el Servicio de Cirugía del Hosp. V I Lenin. 1975-1986 (tesis). Holguín. Universidad de Ciencias Médicas Holguín; 1988.
- ³¹⁶ Soriano García JL, Galán Álvarez Y, Luaces Álvarez P, Martín García A, Arrebola Suárez J A, Carrillo Franco G. Incidencia del cáncer en Cuba. Rev Cubana Oncol. 2000; 10(3):12-14.
- ³¹⁷ Beger HG, Treitschke F, Gansauge F, Harada N, Hiki N. y Matfeldt T. Tumor of the Ampulla of Vater. Arch Surg. 1999;134:526-532.
- ³¹⁸ Santiesteban Collado N, Lorenzo Díaz J. Íctero obstructivo: Resultados de su tratamiento quirúrgico. Hospital "Lucía Iñiguez Landín". Rev. Academia de Ciencias 2006 (citado 10/5/08). ; 12 (2). Disponible en: <http://www.ciencias.holguin.cu/2006/junio/articulos/ARTI5.htm>
- ³¹⁹ World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics, Edited by Stanley R. Hamilton and Lauri A. Aaltonen. WHO Press. 1211 Geneva 27 (Switzerland), que consta en la web : www.iarc.fr/who-bluebooks.
- ³²⁰ Shin HR, Oh JK, Masuyer E, Curado MP, Bouvard V, Fang Y, Wiangnon S, Sripa B, Hong ST. Comparison of incidence of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma focus on East and South-Eastern Asia. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2010; 11(5): 1159-66.

-
- ³²¹ Extrahepatic bile ducts. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed., 1997, pp 109-113.
- ³²² Albores Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS. Tumors of the Gallbladder and Extrahepatic bile ducts . 2000. Series 3. Fascicle 27. Washington. DC. Armed Forces Institute of Pathology; 1-265.
- ³²³ Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosemberg WM, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Thursz MR, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma consensus document. Gut. 2002; 51 Suppl.6:V11-V19.
- ³²⁴ Kocak A, Ozkan H, Adii M, Garipagauglu M. Extrahepatic bile ducts in: Hong SM, Kim MJ. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer, 2005: 145-150.
- ³²⁵ Bartlett DL, Ramanathan RK, Deutch M. Cancer of the biliary tree. In : De Vita Jr, Hellman S, Roserberg SA, eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia: Lipincott Willians & Wikins. 2005: 1009-1031.
- ³²⁶ De la Cruz J, Hidalgo LA, Feliu J, Muñiz R, Del Bas M, Suñol X. Estado tumoral, factores pronósticos, histológicos y de supervivencia en adenocarcinoma de vesícula biliar. Rev.Esp. Cirugía 2005, 77: 18-21.
- ³²⁷ DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: 31 year experience with 564 patients at a single institution. Ann. Surg. 2007 May; 245(5): 755-762.
- ³²⁸ Mukherjee S, Crosby T. Liver, gallbladder and biliary tract. Pactical Clinical Oncology. ISBN- 976-0-521-61816-8. 2008. Cambridge University Press: 141-150.
- ³²⁹ Diagnostico y tratamiento del cáncer de vías biliares. Mexico: Secretaria de Salud. 2010. www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html.

-
- ³³⁰ García Alfonso P, Martinez Marin V, Muñoz Martín A, Khosravi P, et al. Tratamiento del cáncer extrahepático de las vías biliares. Rev. Cancer .2008.22 (2): 74-85. Aran Ediciones S.L. Madrid.
- ³³¹ Manzanera Díaz M, Jimenez Romero C, Moreno Gonzalez E, Moreno Sanz C, Rodriguez Romano D, Rico Selas P. Tratamiento del colangiocarcinoma Hiliar. Cirugía Española. 2001.Vol 69.(2):159-169.
- ³³² Waterhouse J, Muir C, Shanmugarathan K, Powell J. Cancer Incidence in Five Continents. Vol 4. IARC. Scientific Publications N° 42. Lyon, France: International Agency for research on Cancer .1982.
- ³³³ Goodman MT, Yamamoto J. Descriptive study of gallbladder, extrahepatic bile duct, and ampullary cancers in the United States, 1997-2002. Cancer Causes Control. 2007.May; 18(4): 415-22.
- ³³⁴ De Vita, Hellman, Rosemberg. Cancer principles and practice of Oncology. 8th Edition. 2008; Lippincott Williams- Wilkins Ed. Section 8. Cancer of the biliary tree. Barlet DL. Ramanathan R, Ben-Josef E.
- ³³⁵ House MG, Choti MA. Tratamiento paliativo para el cáncer pancreático y biliar. Surg. Clin. N Am. 85. 2005: 359-371.
- ³³⁶ Jarnagin WR, Shoup M. Surgical management of cholangiocarcinoma. Semin. Liver Dis. 2004; 24(2): 189-199.
- ³³⁷ Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C, et al. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. Ann. Oncol. 20: 146-159. 2009.
- ³³⁸ Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J (editors). SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, MD, 2007.

-
- ³³⁹ Vern-Gross T, Shivnani AT, Chen K, Lee CM, Tward JD, MacDonald OK, et al . Survival outcomes in resected extrahepatic cholangiocarcinoma: effect of adjuvant radiotherapy in a surveillance, epidemiology, and results analysis. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2010; 5:1-10
- ³⁴⁰ Cancer management : A multidisciplinary Approach, 11 th Edition. 2008. Chapter 11. article 10165/ 1405802.
- ³⁴¹ Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al., editors. *Cancer Staging Manual*. AJCC (American Joint Committee on Cancer) 6 th ed. New York; Springer-Verlag; 2002.
- ³⁴² Brunner TB, Eccles CL. Radiotherapy and chemotherapy as therapeutic strategies in extrahepatic biliary duct carcinoma. *Strahlenther Onkol.* 2010 ; 186: 672-680.
- ³⁴³ Saxena A, Chua TC, Chu FC, Morris DL. Improved outcomes after aggressive surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: a critical analysis of recurrence and survival. *Am J. Surg.* 2011. Sep; 202 (3): 310-320.
- ³⁴⁴ Schiffman SC, Reuter NP, McMasters KM, Scoggins CR, Martin RC. Overall survival peri-hilar cholangiocarcinoma: R1 resection with curative intent compared to primary endoscopic therapy. *J. Surg. Oncol.* 2012 Jan; 105 (1): 91-96.
- ³⁴⁵ Chauhan A, House M, Pitt HA, Nakeeb A, Howard TJ, Zyromsky NJ, et al. Post-operative morbidity results in decreased long-term survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association.* 2011. 13: 139-147.
- ³⁴⁶ Kondo S, Yakada T, Miyazaki M et al. Guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinoma: surgical treatment. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2008; 15: 41-54. American Hepato Pancreato Biliary Congress Annual Scientific Session and Postgraduate course.

-
- ³⁴⁷ Yeo CJ, Pitt HA, Cameron JL. Cholangiocarcinoma. Surg Clin North Am. 1990; 71: 1429-1447.
- ³⁴⁸ Bernal Pérez M, Gómez Bernal FJ, Gómez Bernal GJ. Tiempos de demora en el diagnóstico del cáncer. Atención Primaria. 2001; 27 (2): 79-85.
- ³⁴⁹ Almadana Pacheco V, Vázquez Martín M, Sanchez Varilla JM, Torres Gómez J, Dante García Ibarra H, Martín Puentes V. Demora desde el diagnóstico hasta el tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón en el área hospitalaria Virgen Macarena de Sevilla. An. Med. Interna. 2005; 22 (8): 361-363.
- ³⁵⁰ Espinosa Urbina J. Epidemiología de los tumores del sistema nervioso central en niños en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2009.
- ³⁵¹ López Figueras A. Epidemiología del cáncer de ovario en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2010.
- ³⁵² García Macarrón J. Epidemiología descriptiva del melanoma cutáneo en los hospitales públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid. Análisis de supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2008.
- ³⁵³ Cabrera Cabrera J. Epidemiología del cáncer de vejiga en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2009.
- ³⁵⁴ García Rosado M. Epidemiología del cáncer de mama en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2008.

-
- ³⁵⁵ Fernández Huertas Raquel. Epidemiología descriptiva y análisis de supervivencia del cáncer de cuello de útero en Hospital Públicos de la Comunidad de Madrid Tesis Doctoral 2.011
- ³⁵⁶ Romera Garrido P. Epidemiología del cáncer de esófago en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2008.
- ³⁵⁷ Cancela Rivas G. Cáncer de hígado en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de supervivencia 2011. (Tesis doctoral). Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.
- ³⁵⁸ Rodriguez Arrevola N. El linfoma no Hodgkiniano en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2010.
- ³⁵⁹ Billroth T. Die Allgemeine Chirurgische Pathologie and Therapie. In: Reamer G. 51 Vorlesungen-Ein Handbuch fur Studierende and Artze, 14, Berlin: Auflage, 1889.
- ³⁶⁰ Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumours: a survey of the literature and statistical study. Am.J.Cancer. 1932. 16: 1358-1414.
- ³⁶¹ Peller S. Metachronous multiple malignance in 5.876 patients. Am.J. of Hyg. 1941.34:1-11.
- ³⁶² Werthamer S, Jabush M, Schulman J. Multiple primary malignances. JAMA. 1961; 175: 558-562.
- ³⁶³ Thoma GW. The incidence and significance of multiple primary malignant tumours, a study of 2.364 necropsies from a cancer research hospital. Am.J.Med.Sci. 1964. 247:427-430.

-
- ³⁶⁴ Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasm- their incidence and significance- Recent Results in Cancer Research, Srpinge- Verlag. 1966. Berlin, Heidelberg, New York.
- ³⁶⁵ Álvarez Marcos CA, Llorente Pendas JL, Franco Gutierrez V, Hermsen M.A.J.A., Cuesta Alabad MP, Fernández Espina H, Suarez Nieto C. Segundos tumores primarios en el cáncer escamoso de cabeza y cuello. Acta ORL Esp. 2006; 57: 462-466.
- ³⁶⁶ Roffo A H. Tumores primarios múltiples. Pautas de Oncología. Instituto Angel H.Roffo.2008 :263-266.
- ³⁶⁷ Tan BC. Double primary malignant neoplasm. Singapore Med. J. 1974;15 (3): 212-217.
- ³⁶⁸ New malignances among cancer survivor: SEER Cancer registries.1973-2000.
- ³⁶⁹ Key and Meisner. Chapter 6. Cancer of the liver and biliary tract. National Cancer Institute. SEER. Survival Monograph. 2001; 49-58.
- ³⁷⁰ Barlett, Ramanathan, Ben-Josef. Section 8. Cancer of the biliary tree. De Vita,Hellman, Rosemberg´s. Cancer: Principles and practice of oncology. 2008. Ed.Williams and Wilkins.
- ³⁷¹ van Gulik TM, Kloek JJ, Ruys AT, Busch ORC, van Tienhoven GJ, Lameris JS, Rauws EAJ, Gouma DJ. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): Extended resectión is associated with improved survival. EJSO. 2011. 37: 65-71.
- ³⁷² Choi SB, Kim WB, Song TJ, Suh SO, Kim YC, Choi SY. Surgical outcomes and prognostic factors for ampulla of Vater cancer. Scand. Journal of Surgery. 2011 ;100: 92-98.

-
- ³⁷³ Lazaryan A, Kalmadi S, Almhanna K, Pelley R, Kim R. Predictors of clinical outcomes of resected ampullary adenocarcinoma: A single-institution experience. *EJSO*. 2011; 37: 791-797.
- ³⁷⁴ Oliveira Albagli R, Santos Stoduto de Carvalho G, Mali Junior J, Raso Eulalio JM, Linares Rielo de Melo E. Comparative study of the radical and standard lymphadenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Rev.Col. Bras. Cir.* 2010; 37 (6): 420-425.
- ³⁷⁵ Kawaguchi T, Ochiai T, Ikoma H, Inoue K, MOrimura R, Murayama Y, Komatsu S, et al. Prognostic impact of histological blood vessel invasion in patients with ampullary adenocarcinoma. *Isr. Med. Assoc. J.* 2011; 13 (2): 99-103.
- ³⁷⁶ Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, Giovannini I, Aldrighetti L, Belli G, Bresadola F, et al. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Arch. Surg.* 2012. 147 (1); 26-34.
- ³⁷⁷ Papoulas M, Lubezky N, Goykhman Y, Kori I, Santo E, Nakache R, Klausner J, Ben-Haim M. Contemporary surgical approach to hilar cholangiocarcinoma. *IMAG.* 2011 ; 13: 99-103.
- ³⁷⁸ Schiffman SC, Reuter NP, McMaster KM, Scoggins CR, Martin RC. Overall survival perihilar cholangiocarcinoma: R1 resection with curative intent compared to primary endoscopic therapy. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2011; 37 (9): 791-797.
- ³⁷⁹ Brunner TB, Eccles CL. Radiotherapy and chemotherapy as therapeutic strategies in extrahepatic biliary duct carcinoma. *Strahlenther Onkol.* 2010. 186 (12): 672-680.
- ³⁸⁰ Jin-Young Jang, Sun-Whe Kim, Do Joong Park, Young Joon Ahn, Yoo-Seok Yoon, Min Gew Choi, Kyung-Suh, Kuhn Uk Lee, Yong_Hyun Park. Actual long-term outcome of extrahepatic bile duct cancer after surgical resection. *Ann. Surg.* 2005; 24 (1): 77-84.

-
- ³⁸¹ Zografos GN, Farfaras A, Zagouri F, Chrysikos D, Karaliotas K. Cholangiocarcinoma: principles and current trends. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2011; 10 (1): 10-20.
- ³⁸² Albarracín Marín-Blazquez. Temario: Patología maligna de las vías biliares. Hospital General Universitario de Murcia "Reina Sofía". [http://scgd3murcia.iespaña.es/scgd3murcia/Patología maligna vías biliares.htm](http://scgd3murcia.iespaña.es/scgd3murcia/Patología_maligna_vías_biliares.htm). 24/03/2011.
- ³⁸³ Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K, Henson DE. Cancers of the ampulla of Vater: demographics, morphology, and survival based on 5.625 cases from the SEER program. *J Sug. Oncol.* 2009; 1; 100 (7): 598-605.
- ³⁸⁴ Bonet Beltran M, Roth AD, Mentha G, Allal A. Adjuvant radio-chemotherapy for extrahepatic biliary tract cancers. *BMC Cancer.* 2011, 11: 267
- ³⁸⁵ Nickloes TA, Reed B. Bile duct tumors: follow up. Updated. 2009. 3.13.
- ³⁸⁶ Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar and distal tumors. *Ann. Surg.* 1996; 224: 463-475.
- ³⁸⁷ Madariaga J, Iwatsuki S, Todo S, Lee RG, Irish W, Starlz TE. Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinomas: a study of 62 cases. *Ann. Surg.* 1998; 227: 70-79.
- ³⁸⁸ Magnuson T, Bender J, Duncan M, Ahrendt SA, Harmon JW, Regan F. Utility of magnetic resonance cholangiography in the evaluation of biliary obstruction. *J. Am. Coll. Surg.* 1999; 189: 63-72.
- ³⁸⁹ Kanai M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Miyachi M et al. Preoperative intrahepatic segmental cholangitis in patients with advanced carcinoma involving the hepatic hilus. *Surgery.* 1996; 119: 498-504.

-
- ³⁹⁰ Vogl T, Batzer J, Dette K, Hintze R, Pegios W, Mäurer J, et al. Initially unresectable hilar cholangiocarcinoma: hepatic regeneration after transarterial embolization. *Radiology*. 1998; 208: 217-222.
- ³⁹¹ Fernández Ruiz M, Guerra-Vales JM, Colina-Ruizdelgado F. La comorbilidad influye negativamente en el pronóstico en pacientes con colangiocarcinoma extrahepático. *Memoria científica . Instituto de investigación* 2009. Hospital 12 de Octubre. Madrid. Pubmed NLM.
- ³⁹² Aljiffry M, Walsh M, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J Gastroenterol*. 2009. September 14; 15(34): 4240-4262.
- ³⁹³ Gómez F, Mercado MA, Chan C, Orozco H, Hinojosa CA, Salgado-Nesme N, et al. Tumor vías biliares. Experiencia en tratamiento quirúrgico. *Salud en Tabasco*. 2003; Vol 9, nº 1, Abril: 151-154.
- ³⁹⁴ Hatzaras I, George N, Muscarella P, Melvin WS, Ellison EC, Bloomston M. Predictors of survival perianillary cancers following pancreaticoduodenectomy. *Ann. Sur. Oncol*. 2010.; 17 (4): 991-997.
- ³⁹⁵ O'Grady JG. Treatment options for other malignancies. *Liver Transpl* 2000; 6: S23-9.
- ³⁹⁶ Gores GJ. Early detection and treatment of cholangiocarcinoma. *Liver Transpl*. 2000; 6 :S30-4
- ³⁹⁷ Stain SC, Baer HU, Dennison AR, *et al*. Current management of hilar cholangiocarcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1992;175:579-88.
- ³⁹⁸ Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosemberg VMC, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment Of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002;51:vi1-vi9 doi:10.1136/gut.51.suppl_6.vi1

-
- ³⁹⁹ Saxena A, Chua TC, Chu FC, Morris DL. Improved outcomes after aggressive surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: a critical analysis of recurrence and survival. *Am. J. Surg.* 2011. Sep; 202(3): 310-320.
- ⁴⁰⁰ Chamberlain RS, Blumgart LH. Hilar cholangiocarcinoma: a review and commertary. *Ann. Surg. Oncol.* 2000; 7: 55-56.
- ⁴⁰¹ Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, Arnaud JP, Gonzalez DG, de Wit LT, Hennipman A, Wils J. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periapullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann. Surg.* 1999. Dec; 230 (6): 776-782.
- ⁴⁰² Cabanes Domenech A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollan M, López-Albente G. La situación del cáncer en España 1975-2006. Área de epidemiología Ambiental y Cáncer del Centro Nacional de Epidemiología I.S.C.III. 2009. <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/epicancerjunio2009.pdf> :3-15.
- ⁴⁰³ Sant et al, Proyecto EUROCARE-4. 2009. SEOM. Conde de Aranda,20. 28001.Madrid.
- ⁴⁰⁴ Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignances. *BMC cancer* . 2002.; 2: 10
- ⁴⁰⁵ Cancer Facts & Figures 2012. American Cancer Society.
- ⁴⁰⁶ Arextzabala X. Cáncer de vasícula biliar. Consideraciones luego del consenso.Rev.Chilena de Cirugía. 2007; 59, (6): 472-474.
- ⁴⁰⁷ Kazuhiro T, Tadahiro T, Msaru M, Masato N. Diagnosis of biliary tract and ampullary carcinomas. *J. Hepatobiliary Pancreatic Surgery.* 2008. 15: 31-40.
- ⁴⁰⁸ Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistic, 1996. *CA Cancer J. Clin.* 1996; 46: 5-27.

-
- ⁴⁰⁹ Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Arora S et al. Aumento de las tasas de mortalidad por colangiocarcinoma intrahepático en Inglaterra y Gales 1968-1998. *Gut*. 2001 : 816-820.
- ⁴¹⁰ Prat F, Chapat O, Ducot B, Ponchon T, Fritsch J, Choury A, Pelletier G, Buffet C. Predictive factor for survival of patients with inoperable malignant distal biliary strictures: a practical management guideline. *Gut*. 1998.; 42(1): 76-80.
- ⁴¹¹ Berrino F, Verdecchia A, Lutz JM, Lombardo C, Micheli A, Capocaccia R, The EURO CARE Group. Comparative cancer survival information in Europe. *Eur. J. Cancer*. 2009.; 45: 901-908.
- ⁴¹² Allema JH, Reinders ME, van Gulik TM, et al. Prognostic factor for survival after pancreaticoduodenectomy for patients with carcinoma of the pancreatic head region. *Cancer*. 1995; 75 (8): 2069-2076.
- ⁴¹³ Cereda S, Belli C, Reni M. Adjuvant treatment in biliary tract cancer: To treat or not to treat? *World J Gastroenterol* 2012; 18(21): 2591-2596
- ⁴¹⁴ Lladó L, Ramos E, Torras J, et al. Radical resection of a hilar cholangiocarcinoma. Indications and results. *Cir. Esp*. 2008; 83: 139-144. American Hepato Pancreato Biliary Congress Annual Scientific session and postgraduate course.
- ⁴¹⁵ Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Kondo N, Sakabe R, Ohge H, Sueda T. Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. *Ann. Surg. Oncol*. 2011; 18 (3): 651-658.
- ⁴¹⁶ Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann. Oncol*. 2009.;20: 146-159.
- ⁴¹⁷ Sagawa N, Kondo S, Morikawa T, et al. Effectiveness of radiation therapy after surgery for hilar cholangiocarcinoma. *Surg. Today*. 2005; 35: 548.

-
- ⁴¹⁸ Todoroki T, Ohara K, Kawamoto T, et al. Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 46: 581.
- ⁴¹⁹ Gerhards MF, van Gulik TM, González DG, et al. Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma. *World J. Surg.* 2003; 27: 173.
- ⁴²⁰ Faivre J, Forman D, Esteve J, Obradovic M, Sant M. EUROCORE Working Group. Survival of patients with primary liver cancer, pancreatic cancer, and biliary tract cancer in Europe. *Eur. J. Cancer.* 1998; 34 (14): 2184-2190.
- ⁴²¹ Qiao QL, Zhao YG, Ye ML, Yang YM, Zhao JX, Huang YT, Wan YL. Carcinoma of the ampulla of Vater: factors influencing long-term survival of 127 patients with resection. *World J. Surg.* 2007; 31 (1): 137-143
- ⁴²² Alibegov RA, Prokhorenko TI, Sergeev OA, Khlusov AN. The long-term results and survival prognostic factors of surgical treatment ampulla Vateri cancer. *Khirurgiia (Mosk).* 2008; (4): 27-30.
- ⁴²³ Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer.* 1992; Sep. 15; 70 (6): 1498-1501.
- ⁴²⁴ Launois B, Terblanche J, Lakenhal M, et al. Proximal bile duct cancer: High resectability rate and 5-year survival. *Ann. Surg.* 1999; 230: 266-275.
- ⁴²⁵ Seyama Y, Kubota K, Sano K, et al. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann. Surg.* 2003; 238 (1): 73-83.
- ⁴²⁶ Rea DJ, Muñoz-Juarez M, Farnell MB, et al. Major hepatic resection for hilar cholangiocarcinoma: analysis of 46 patients. *Arch. Surg.* 2004; 139: 514-523.

-
- ⁴²⁷ Nishio H, Nagino M, Nimura Y. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma: the Nagoya experience. *HPB (Oxford)*. 2005; 7 (4): 259-262.
- ⁴²⁸ Otto GM, Otto G, Thies J, Romaneehsen B, Bitrtinger F, et al .Hilar cholangiocarcinoma :Analysis of diagnostic work-up, surgical approach and results in 111 patients. *HPB (Oxford)*. 2005; 7(S1): 123-130.
- ⁴²⁹ Hemming AW, Reed AI, Fugita S, et al. Surgical management of hilar cholagiocarcinoma. *Ann. Surg.* 2005; 241: 693-699.
- ⁴³⁰ Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al. Improved operative and survival outcomes of surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma. *Br.J. Surg.*2006; 93: 1488-1494.
- ⁴³¹ Dinant S, Gerhards MF, Rauws EA, et al .Improved outcome of resection of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor). *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13: 872-880.
- ⁴³² Baton O, Azulay D, Adam DV, Castaing D. Major hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma type 3 an 4 : prognostic factors and long-term outcomes. *J. Am. Coll.Surg.*2007; 204 (2): 250-260.
- ⁴³³ Ito F, Cho CS, Rikkers LF, Weber SM. Hilar cholangiocarcinoma: current management. *Ann. Surg.* 2009 ;250 (2): 210-218.
- ⁴³⁴ Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y . Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. 2010, *Ann Surg Oncol.* 2011 Mar;18(3):651-8.
- ⁴³⁵ Meza-Junco J, Montano-Laza AJ, Ma M, Wong W, Sawyer MB, Bain VG, et al. Cholangiocarcinoma: Has there been any progress?. *Can. J. Gastroenterol.* 2010; 24 (1): 52-57.
- ⁴³⁶ Young AL, Igami T, Senda Y, Adair R, Farid S, Toogood GJ,Prasad KR, Lodge JP. Evolution of the surgical management of perihiliar cholangiocarcinoma in a Western centre demostrates improved survival with endoscopic biliary drainage and reduced use of blood transfusion. *HPB (Oxford)*. 2011; 13 (7): 483-493.

-
- ⁴³⁷ Li H, Qin Y, Cui Y, Chen H, Hao X, Li Q. Analysis of the surgical outcome and prognostic factors for hilar cholangiocarcinoma: a Chinese experience. *Dig. Surg.* 2011; 28: 232-236.
- ⁴³⁸ Friman S, Foss A, Isoniemi H, Olausson M, Höckerstedt K, Yamamoto S, Karlsen TH, Rizell M, Ericzon BG. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: selection is essential for acceptable results. *Scand. J. Gastroenterol.* 2011.; 46 (3): 370-375.
- ⁴³⁹ Wagman LD, Robertson JM, Oneil B. Liver, gallbladder, and biliary tract cancers. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*, 11th Edition. 2008; April 16, 2009.
- ⁴⁴⁰ Iype S, Subhalal N, Kuruvilla AP. Hilar cholangiocarcinoma-a single center experience. *HPB (Oxford)*. 2005; 7(S1): 123–130 *Surgical Gastroenterology*, Medical College Hospital, Trivandrum, Kerala, India
- ⁴⁴¹ Cañizares Carretero MA, Rivo Vazquez JE, Blanco Ramos M, Toscano Novella A, García Fontan EM, Purriños Hermida MJ. Influencia de la demora quirúrgica en la supervivencia de los pacientes intervenidos por carcinoma broncogénico. *Arch. Bronconeumol.* 2007; 43: 165-170.
- ⁴⁴² Wong T, Baron B, Romberger C, et al. Bile duct carcinoma appearing as a second primary in patients treated for a prior malignance. *J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1989; 8: 452.
- ⁴⁴³ Shinohara ET, Guo M, Mitra N, Metz JM. Brachithrapy in the treatment of cholangiocarcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 1; 78 (3): 722-728.